



## PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

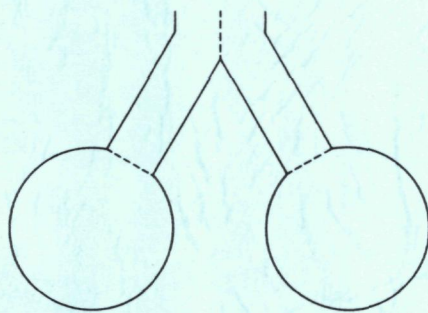
The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/107479>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-06 and may be subject to change.

**CONCENTRATIECURVEN  
VAN  
EXPIRATIEGASSEN**



**R. J. VAN MEERTEN**

NIEUWE ANALYTISCHE METHODE  
VOOR DE INTERPRETATIE VAN CONCENTRATIECURVEN  
VAN EXPIRATIEGASSEN

EEN BIJDRAGE TOT DE DIAGNOSERING VAN VERSCHILLENDE LONGZIEKTEN

PROMOTOR:  
PROF. DR. F.J.A. KREUZER

# NIEUWE ANALYTISCHE METHODEN VOOR DE INTERPRETATIE VAN CONCENTRATIECURVEN VAN EXPIRATIEGASSEN

EEN BIJDRAGE TOT DE DIAGNOSERING  
VAN VERSCHILLENDE LONGZIEKTEN

## PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR  
IN DE WISKUNDE EN NATUURWETENSCHAPPEN  
AAN DE KATHOLIEKE UNIVERSITEIT TE NIJMEGEN  
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS  
DR. A.J.H. VENDRIK,  
HOOGLERAAR IN DE FACULTEITEN DER GENEESKUNDE  
EN DER WISKUNDE EN NATUURWETENSCHAPPEN,  
VOLGENS BESLUIT VAN DE SENAAT  
IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN  
OP DINSDAG 20 DECEMBER 1966  
DES NAMIDDAGS TE 4 UUR

DOOR

REINIER JAN VAN MEERTEN  
GEBOREN TE KEDIRI (INDONESIA)

1966  
THOBEN OFFSET NIJMEGEN

De basis voor dit proefschrift werd gelegd in de Dr. van Spanjekliniek, met volledige medewerking van de Stichting Rooms Katholieke Herstellingsoorden, waarvoor ik mijn bijzondere dank betuig. Met erkentelijkheid wordt melding gemaakt van de steun welke werd ontvangen van de Koninklijke Nederlandse Centrale Vereniging ter Bestrijding der Tuberculose, en van het Nederlandse Asthmafonds. Tevens dank ik het Instituut voor Wiskundige Dienstverlening van de Katholieke Universiteit te Nijmegen voor het controleren van de berekeningen en voor het onderschrijven der conclusies.

# INHOUD

	blz.
HOOFDSTUK 1: INLEIDING . . . . .	7
A. Algemeen overzicht . . . . .	7
B. Gelijkmatische en ongelijkmatische ventilatie . . . . .	7
C. De expiratieconcentratiecurven . . . . .	11
D. De minimum kromtestraal $R_{\min}$ . . . . .	15
HOOFDSTUK 2: THEORIE . . . . .	17
A. Eerste model . . . . .	17
B. Algemene beschouwing over de gasstroom in de luchtwegen	24
C. Tweede model . . . . .	36
D. Derde model . . . . .	47
E. Diffuse fronten . . . . .	54
F. Conclusie . . . . .	58
HOOFDSTUK 3: METHODE . . . . .	61
A. Apparatuur voor het produceren van curven . . . . .	61
B. Methoden en hulpmateriaal voor het opmeten van de $R_{\min}$ .	62
C. $R_{\min}$ -variatie door verschil in hulpmateriaal en waarnemer	65
D. $R_{\min}$ -variatie door fysiologische oorzaken in de gemeten persoon . . . . .	67
E. Correlatie tussen $\log (F_A - F)$ en $t$ . . . . .	71
F. $R_{\min}$ -variatie door verschillende recordersnelheid . . .	75
G. $R_{\min}$ -variatie door verschil in recorderuitslag . . . .	77
H. $R_{\min}$ -variatie door verschil in uitademingsflow . . . .	78

HOOFDSTUK 4: RESULTATEN . . . . . 83

    A. Frontvorm bij gezonden . . . . . 83

    B. Bewijs voor de theorie over het ontstaan van de pathologische helling van het alveolaire plateau . . . . . 83

    C. Correlatie van  $R_{min}$  en diagnoses . . . . . 88

    D. Overige diagnostisch bruikbare longfunctieparameters . . 90

    E. Correlatie tussen  $R_{min}$ , leeftijd, geslacht en andere longfunctieparameters . . . . . 98

HOOFDSTUK 5: DISCUSSIE . . . . . 107

    A. Samenhang van de kleine  $R_{min}$  met gelijkmatige inademing 107

    B. Bespreking van de heliumcurven bij asthma en bij emphyseem . . . . . 111

    C. Bespreking van de kooldioxidecurven bij asthma en bij emphyseem . . . . . 113

    D. Discussie over de oorzaken van emphyseem . . . . . 116

    E. Conclusie over asthma, centrilobulair en panlobulair emphyseem . . . . . 120

SAMENVATTING . . . . . 123

Zusammenfassung . . . . . 134

Summary . . . . . 145

LITERATUUR . . . . . 155

SYMBOLLEN . . . . . 160

FIGUREN . . . . . 164

TABELLEN . . . . . 169

*Stellingen* . . . . . 171



# HOOFDSTUK I

## INLEIDING

### A. ALGEMEEN OVERZICHT

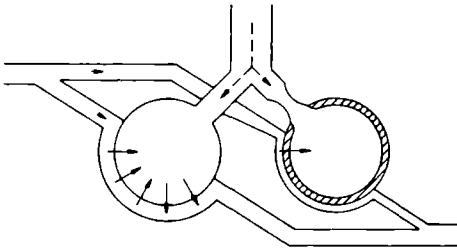
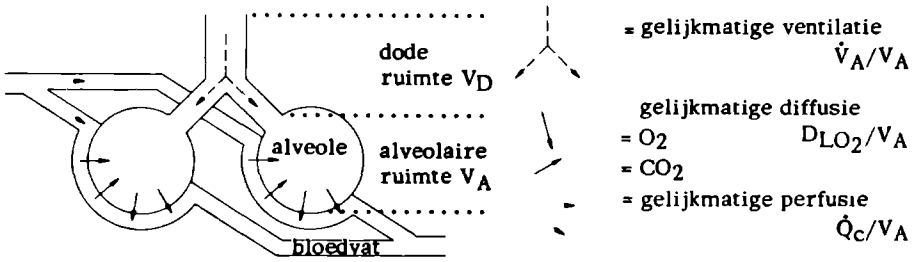
Om te leven moet een mens adem halen, dat wil zeggen zuurstof opnemen en kooldioxide afgeven. Bij deze gaswisseling zijn fundamentele processen in de long betrokken zoals ventilatie, diffusie, perfusie en ademmechanica. Deze processen moeten op elkaar afgestemd zijn (zie fig.1).

Indien we de werkzaamheid van de long bestuderen is het niet voldoende om de long als een geheel te beschouwen. In een ideale long moeten de processen niet alleen algemeen, maar ook lokaal op elkaar afgestemd zijn. Een normale long is weliswaar niet ideaal, maar de verdeling van de processen over de long is praktisch gelijkmatig. Daarnaast bestaan pathologische gevallen waarbij de onderlinge verhoudingen gestoord zijn. Er zijn veel longfunctietesten, die ten doel hebben om hierover iets te weten te komen.

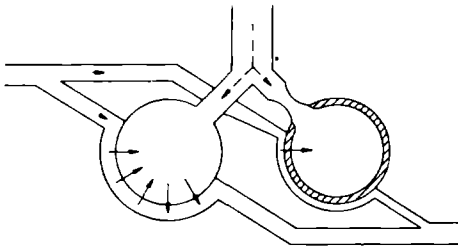
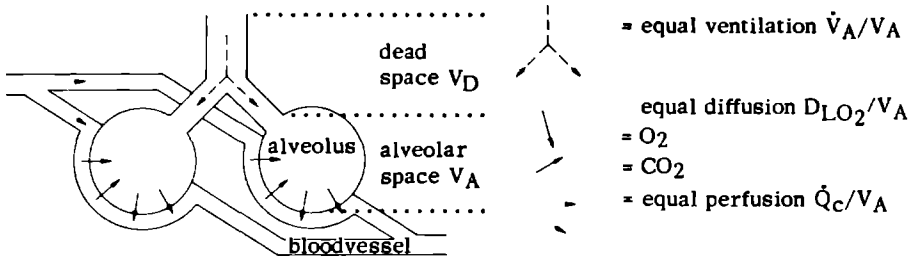
Het doel van dit proefschrift is om een nadere uitwerking te verkrijgen van longfunctietesten bij deze pathologische onderlinge verhoudingen, waarbij voornamelijk de gestoorde ventilatie betrokken is, en waarbij tevens een correlatie gezocht wordt met verschillende longziekten.

### B. GELIJKMATIGE EN ONGELIJKMATIGE VENTILATIE

Men kan zich voorstellen, dat de distributie van het ingeademde gas gelijkmatig of ongelijkmatig kan zijn. Hierbij dient men dan te bedenken, dat deze ongelijkmatigheid van verschillende aard kan zijn.



ongelijkmatige ventilatie  
ongelijkmatige diffusie  
ongelijkmatige perfusie



unequal ventilation  
unequal diffusion  
unequal perfusion

Figuur 1  
Distributieschema van drie fundamentele processen in de long  
Diagram of three fundamental processes in the lung

## 1. Onevenredige uitzetting der longen

Men kan onder ventilatie het volume gas verstaan dat per tijdseenheid wordt ingeademd ( $\dot{V}$ ). Deze kan zijn gelijkmatig of ongelijkmatig. Een gelijkmatige ventilatie is een evenredige uitzetting der longen met een gelijke verdeling van het ingeademde volume gas per eenheid van alveolair volume ( $\dot{V}/V_A$ ). Een ongelijkmatige ventilatie is dan een onevenredige uitzetting der longen.

## 2. Ongelijkmatigheid in gasverversing

Een gedeelte van het ingeademde gas wordt slechts gebruikt voor gasverversing ( $\dot{V}_A$ ) en komt terecht in de alveolaire ruimte ( $V_A$ ), terwijl het andere gedeelte achterblijft in de luchtwegen. Het volume van dit laatste noemt men doderuimtevolume ( $V_D$ ). Het quotient  $\dot{V}_A/V_A$  is zodoende een maat van verversing. Een ongelijkmatige ventilatie komt dan op rekening van de distributie van dit quotient, en dit zou men ongelijkmatige gasverversing kunnen noemen. De ongelijkmatigheid van gasverversing kan als volgt bepaald worden.

a. Hoeveel ingeademd volume heb ik nodig om een bepaalde verversing tot stand te doen komen? De nadruk valt hierbij op de doelmatigheid van het gebruik van het ingeademd gasvolume. Men kan bijvoorbeeld meten hoeveel liters lucht per liter longvolume aan het einde van een gewone uitademing er nodig is om een ingeademd testgas (helium) voor 90 % uit te wassen (4).

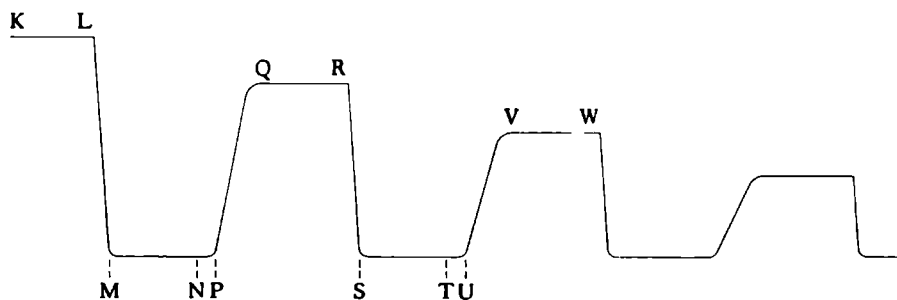
b. Men kan ook na *een* diepe inademing van zuurstofgas langzaam een keer diep uitademen in een gasvolumemeter (spirometer), terwijl de stikstofconcentratie met snelle apparatuur wordt geregistreerd. Het stijgen van de stikstofconcentratie in het uitgeademde volume van 750 tot 1250 ml kan men als ongelijkmatigheid van ventilatie aanmerken (10).

c. Met benadrukking van de ventilatie als volume per *tijd* kan men bijvoorbeeld na zeven minuten zuurstof inademen, tijdens een diepe expiratie een monster alveolair gas nemen. Bij gelijkmatige ventilatie bevat dit minder dan 2,5 % stikstof (14).

d. Men kan ook tijdens de invasie van een onoplosbaar testgas, na an-

derhalve minuut door continu registrerende apparatuur vastleggen, in hoeverre tijdens een diepe uitademing de testconcentratie zakt beneden het niveau van enkele daaraan voorafgaande ademdeugen (33).

e. Weer een andere maat is de helling van het alveolaire plateau, die een van te voren normaal ingewassen testgas te zien geeft bij gewone daarop volgende uitademingen (21). Het laatste gedeelte van een geregistreerde uitademingsgasconcentratiecurve is horizontaal bij gelijkmatige ventilatie (zie fig.2, waar ook de uitwas van helium met de tijd over vier ademdeugen te zien is).



Figuur 2

Doorlopende optekening van de concentratie van helium gedurende achtereenvolgende ademdeugen van een gezond persoon

KL, QR, VW enz. zijn alveolaire uitademingsplateaus met geleidelijk afnemende heliumconcentraties bij uitwas, het plateau is horizontaal, omdat overal in de long dezelfde gassamenstelling aanwezig is.  
MP, SU enz. heliumconcentratie is nul, omdat ingeademde lucht heliumvrij is.  
N, T enz. begin van expiratie, waarbij NP en TU doderuimtelucht, en PQ en UV de overgang is tussen doderuimtelucht en alveolaire lucht.

Continuous recording of He concentration during successive breaths in a healthy subject

KL, QR, VW etc. alveolar plateaus with decreasing He concentration during wash-out, the plateau is horizontal because the same gas composition is present everywhere in the lung.  
MP, SU etc. He concentration is zero because inspired air is He-free.  
N, T etc. beginning of expiration, NP and TU dead space air, and PQ and UV transitional phase consisting of dead space air and alveolar air.

## C. DE EXPIRATIECONCENTRATIECURVEN

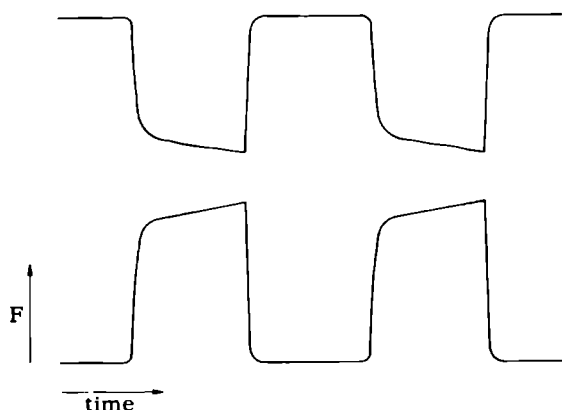
Om door het meten van opeenvolgende expiratiecurven, zoals in laatstgenoemde methode, inzicht te kunnen verkrijgen in de gebeurtenissen die in de long plaats vinden, moeten de oorzaken die deze curvevormen bepalen nauwkeurig worden bestudeerd. Wij beginnen hiertoe de concentratiecurven van verschillende gasen te groeperen in twee typen, nl. die van de gasen die nagenoeg onoplosbaar zijn in bloed en die van de gasen die in bloed oplosbaar en chemisch reversibel zijn.

Het eerste type wordt gevormd door een in bloed nagenoeg onoplosbaar gas, zoals de edelgasen He en Ar. Ze worden geregistreerd tijdens de uitwas, nadat de longgasen gedurende enige minuten in een gesloten systeem in evenwicht gekomen zijn met een bepaalde concentratie van dit edelgas. Deze curven worden steeds lager tijdens de uitwas en verdwijnen tenslotte (zie fig.2). Dezelfde dalende lijn vertoont de stikstofuitwascurve bij ademen in zuurstof, met dit verschil, dat stikstof niet eerst ingewassen hoeft te worden omdat het reeds aanwezig is. Zoals al gezegd hebben de curven van deze gasen bij normale longen een horizontaal alveolair plateau (soms golvend), terwijl zij in bepaalde pathologische gevallen een duidelijke helling te zien geven. Daar de gasen He en Ar nagenoeg niet in het bloed oplossen, geven de concentratiecurven hiervan uitsluitend een inzicht in de ongelijkmatigheid van de  $\dot{V}_A/V_A$  verdeling.

Naast de onevenredigheid in deze verdeling wil men bij het longfunctieonderzoek ook weten hoe de distributie is van het volume bloed, dat per tijdseenheid door de longcapillairen stroomt ( $\dot{Q}_C$ ) per eenheid van alveolair volume. Dit wordt uitgedrukt in de verhouding  $\dot{Q}_C/V_A$ . Hierbij is het van belang te weten, of een slecht geventileerd gebied ook minder bloeddorstroming heeft en een tegelijkertijd beter geventileerd gebied, een groter volume langsstromend capillair bloed heeft, waardoor de ongelijkmatigheid in  $\dot{V}_A/V_A$  enigszins wordt gecompenseerd door de ongelijke verdeling van  $\dot{Q}_C/V_A$ . Het resultaat van beide distributies is de verdeling van de ventilatieperfusie verhouding  $\dot{V}_A/\dot{Q}_C$ . Om deze te kunnen beoordelen heeft men kooldioxide-expiratiecurven

nodig, omdat  $\text{CO}_2$  wordt aangevoerd door de perfusie en afgevoerd door de ventilatie. Zelfs in gezonde normale mensen is het bekend, dat deze verhouding vooral afhankelijk is van de lichaamshouding. De opgerichte houding brengt een physiologische ongelijkmatigheid mede, in die zin dat het bovengedeelte van de long ten opzichte van het benedengedeelte een kleiner bloeddorstrooming krijgt, waarbij de  $\dot{V}_A$  (en ook de  $\dot{V}_A/V_A$  ondanks daling van  $V_A$ ) van de bovenste longdelen zakt, maar niet evenredig met de  $\dot{Q}_C$ , waardoor de bijbehorende  $\dot{V}_A/\dot{Q}_C$  stijgt (de totale  $\dot{V}_A$  van bovenste en onderste longdelen is iets hoger dan in liggende houding). Deze verschillen verdwijnen bij liggen, omdat dan de oorzaak ervan, namelijk het hydrostatische drukverschil tussen boven- en benedengedeelte van de long, afwezig is.

Uiteindelijk wil men ook het verschil in diffusie op verschillende plaatsen in de long beoordelen, ook in relatie tot de ventilatie en de perfusie. Hiertoe moet men zuurstofcurven registreren, omdat de zuurstofconcentratie behoudens van de ventilatie en de perfusie ook nog afhankelijk is van de verdeling der diffusiewaarden (34).



Figuur 3

Doorlopende optekening van zuurstof (boven)- en kooldioxide (beneden)-curven van een gewoon ademhalend gezond persoon

F = fractionele concentratie in droog gas.

Continuous recording of  $\text{O}_2$  (above) and  $\text{CO}_2$  (below) curves of a quietly breathing healthy person

F = fractional concentration in dry gas phase.

Als een tweede type kunnen wij dus de expiratiecurve van een in bloed oplosbaar en reversibel chemisch gebonden gas, zoals kooldioxide of zuurstof, bestuderen. Een voorbeeld van dit type is te zien in fig.3.

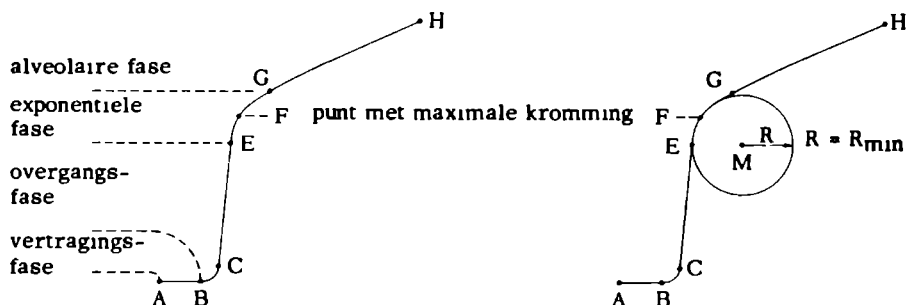
Indien een gezond proefpersoon uitademt, zal elk gedeelte van het alveolaire plateau de gasconcentratie te zien geven, die het had op het moment van vertrek uit de alveolen. In de alveolen neemt de zuurstofconcentratie af en de kooldioxideconcentratie toe tijdens de uitademing. Zodoende heeft het alveolaire plateau, dat moment voor moment de alveolaire samenstelling weergeeft, bij normale personen reeds een helling, die pathologisch veranderd kan zijn. Omdat wij te maken hebben met fysiologisch altijd voorkomende gassen kunnen deze curves zonder meer continu geregistreerd worden.

In verband met dit onderwerp is een precieze analyse van bovengenoemde curves, met name van He en  $\text{CO}_2$  belangrijk. Voor het gemak zijn alle expiratiecurven naar boven uitgezet (zie fig.4 en 5), ondanks het feit, dat  $\text{CO}_2$ - en  $\text{O}_2$ -concentratiecurven eigenlijk tegen elkaar zouden moeten worden opgetekend.

Indien men alle geregistreeerde gasconcentratiecurven bekijkt, ziet men dat de indeling altijd opgaat in normale longen, maar dat het in vele gevallen evenwel moeilijk is om het tweede gedeelte van de curve in deze drie fasen te verdelen, omdat de rechte of bijna rechte stukken verdwijnen, waardoor dan de expiratiecurve uit *een* grote exponentiële fase bestaat (zie B in fig.6). Het is hieruit duidelijk, dat er een belangrijk verschil bestaat tussen normale en pathologische gasconcentratiecurven.

Er zijn verschillende mogelijkheden om dit verschil kwalitatief en ook kwantitatief vast te stellen. Zo blijkt bijvoorbeeld tegelijk met het groter worden van de exponentiële fase, de bocht daarin steeds minder scherp te worden. De maximale kromming van deze curve kan een maat zijn voor het gedrag van de curve en daarmee voor de pathologische afwijking.

Om het begrip der minimum kromtestralen te verduidelijken, kunnen wij twee extreme  $\text{CO}_2$ -curven weergeven, n.l. van een gezond en van een pathologisch geval (fig.6).

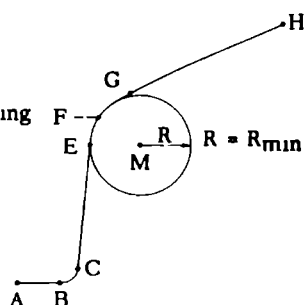


Figuur 4

Details van een concentratiecurve  
van een uitademingsgas

Details of

an expiratory gas concentration curve



Figuur 5

Kromtecirkel in punt F  
Circle of curvature of point F

De delen van een geregistreeerde  $F_E$ -curve kan men namen geven, zoals Berengo en Cutillo (5) dit hebben gedaan met een  $F_E$ -curve die tegen het volume ( $V_E$ ) van uitgeademde lucht is uitgezet. In het eerste gedeelte (vertragingsfase AB,4) is  $F_E$  gelijk aan  $F_I$ . In het tweede is  $F_E$  groter dan  $F_I$  (in het geval van  $CO_2$ ) of is  $F_E$  kleiner dan  $F_I$  (in het geval van  $O_2$ ). In de meeste gevallen (fig.4) kan het tweede gedeelte verdeeld worden in:

- (BE,4) de overgangsfase, waar de concentratie snel toeneemt (of afneemt) met een constante snelheid, uitgezonderd een buitengewoon klein deel BC,4.
- (EG,4) de exponentiële of logarithmische fase, in de omgeving van de sterkste kromming.
- (GH,4) de alveolaire fase, waar de concentratie langzaam toeneemt (of afneemt), met een eveneens min of meer constante snelheid.

The parts of a recorded  $F_E$  curve might also be labelled according to Berengo and Cutillo (5) with the  $F_E$  curve plotted against the volume ( $V_E$ ) of expired air. In the first part (lag phase AB,4)  $F_E$  is equal to  $F_I$ . In the second part  $F_E$  is greater than  $F_I$  (in the case of  $CO_2$ ) or  $F_E$  is smaller than  $F_I$  (in the case of  $O_2$ ). In most cases (fig.4) the second part can be subdivided in

- (BE,4) the transition phase where the concentration rapidly increases (or decreases) at a constant rate, except an extremely small part BC,4.
- (EG,4) the exponential or logarithmic phase in the neighbourhood of the greatest curvature.
- (GH,4) the alveolar phase where the concentration slowly increases (or decreases) again at a more or less constant rate.





Figuur 6

CO<sub>2</sub>-concentratiecurven voor een normaal persoon (A) en voor een patiënt (B)  
CO<sub>2</sub> concentration curves of a normal person (A) and of a patient (B)

#### D. DE MINIMUM KROMTESTRAAL

Het ligt in de bedoeling van dit werk om een *quantitatieve* uitwerking van deze maximale kromming te geven, met name met behulp van de minimum kromtestraal. Om zich de betekenis hiervan voor te stellen, moet men bedenken, dat elk klein stukje van een curve opgevat kan worden als een stuk van een raakcirkel. De straal van die cirkel met tenminste driepuntige raking aan dat lijnstuk is de kromtestraal ( $R$ ) van het middelpunt van dat lijnstuk. Daar waar de kromming van de curve maximaal is, is de kromtestraal het kleinst; dit onder voorwaarde dat de eerste en tweede afgeleiden van beide grootheden in het punt van de curve bestaan, waaraan in de beschouwde gevallen is voldaan. Aangezien wij in de exponentiele fase van de expiratiecurve gaan meten waar de kromming maximaal is, heet de kromtestraal die erbij hoort: de minimum expiratoire kromtestraal (zie fig.5), hierna aangeduid met  $R_{\min}$ .

*Als maat voor de minimum kromtestraal is in dit werk genomen de straal van de cirkel, waarvan een boogstuk (ter grootte van  $\pi/4$  radianen) gelijk is met dat deel van exponentiele fase van een curve, waarvoor de kromming maximaal is.* Voor gegeven exponentiele curven en een boogstuk van  $\pi/4$  rad bleek deze maat goed overeen te stemmen met de theoretisch berekende waarde, terwijl bij een boogstuk groter of kleiner dan  $\pi/4$  rad deze overeenstemming niet aanwezig was.

*Concentratiecurven kunnen in hun exponentiele fase met elkaar vergeleken worden door hun respectievelijke kromtestralen.* In het volgende zal deze stelling theoretisch uiteengezet en gefundeerd (hoofdstuk 2), proeven over deze test beschreven (hoofdstuk 3), deze bewerking van de curve toegepast op klinisch materiaal (hoofdstuk 4) en tenslotte de praktische resultaten hiervan besproken worden (hoofdstuk 5).

## HOOFDSTUK 2

### THEORIE

In dit hoofdstuk zullen wij verschillende modellen van de long bespreken. In het *eerste* model worden de alveolen der longen voorgesteld door *een* elastische ballon, en de luchtwegen door een stevige buis. Het *tweede* model bestaat uit *twee* ballonnen (in analogie met beide longen) met twee buizen die uitmonden in een derde buis die de trachea voorstelt. Het *derde* model bestaat uit *vijf* ballonnen, analoog aan de vijf longkwabben, waarbij elke ballon zijn eigen buis heeft, en waarbij alle vijf buizen in een zesde buis eindigen.

#### A. EERSTE MODEL:

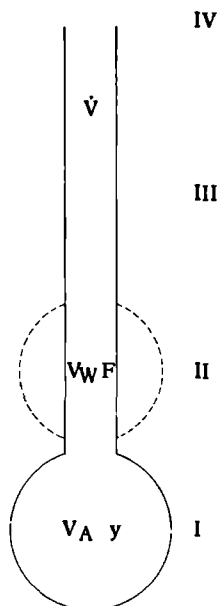
Van het model van een long bestaande uit de hierboven beschreven ballon, die de alveolen voorstelt, gaan we uit voor een mathematische afleiding van een kenmerk ( $R_{\min}$ ) voor de exponentiële fase van de gasconcentratiecurven tijdens het leeglopen van de ballon. Hierbij wordt een voortdurende perfecte menging in de ballon verondersteld. Deze ballon mondt uit in een stevige buis, die de luchtwegen voorstelt (fig.7).

Wij willen veronderstellen, dat er een exponentiële fase in de concentratiecurve (fig.4) is waarin het punt van de curve ligt waarin de kromming maximaal is en dus de kromtestraal minimaal. Voor dit model stellen wij een exponentiële functie op waaruit de minimum kromtestraal wordt afgeleid. De uit dit model verkregen uitkomsten kunnen worden toegepast op de gasconcentratiecurven van de veel meer gecompliceerde long.

Uit fig.7 mogen wij concluderen, dat de verandering van de hoeveelheid van *een* bepaald gas in ruimte II gelijk is aan het verschil in hoe-

veelheid van het ingestroomde en uitgestroomde gas. In formule:

$$V_W \cdot \frac{dF}{dt} = \dot{V} \cdot y - \dot{V} \cdot F.$$



Figuur 7

## Eerste model van een long

- I = Alveolaire ruimte met volume  $V_A$ , waarin door diffusie binnen 0,01 seconde (18, 39) ieder verschil in gassenstelling wordt gelijk gemaakt, waardoor er in deze ruimte op elk ogenblik (t) *een* fractionele gasconcentratie (y) heerst.
- II = Deel der luchtwegen met volume  $V_W$ , waar eveneens een snelle alzijdige menging wordt verondersteld, waardoor er in deze ruimte op elk ogenblik t *een* fractionele gasconcentratie F heerst.
- III = De rest der luchtwegen, die de gassen uit II met flow (= debiet)  $\dot{V}$  transporteren naar de mond. Flow is hier het volume gas dat per tijd wordt uitgeademd.
- IV = De mond.

### First model of the lung

- I = Alveolar space with volume  $V_A$  where any difference in gas composition is equalised by diffusion within 0.01 second (18, 39), so that one fractional gas concentration ( $y$ ) is present in this space at any moment ( $t$ ).
- II = Part of airways with volume  $V_W$ , where again rapid mixing is assumed, so that one fractional gas concentration  $F$  is present in this space at any moment ( $t$ ).
- III = Remainder of airways, which carry gasses from II to the mouth with flow  $\dot{V}$ .
- IV = The mouth.

Dit is ook te schrijven als:

[illegible]

We stellen  $\dot{V}/V_W = 1/T$  . . . . . (2.2)  
T is een tijdconstante, die in seconden wordt uitgedrukt. Dit gesubstitueerd in (2.1) geeft:

The graph shows force  $F$  on the vertical axis and time  $t$  on the horizontal axis. A horizontal line represents the steady state  $y = F_A$  (where  $F = F_A$ ). The curve starts at the origin and rises exponentially, asymptotically approaching the steady state line. The differential equation  $dF/dt = (y - F)/T$  and the solution  $F = F_A (1 - e^{-t/T})$  are shown on the graph.

The graph shows Force (F) on the vertical axis and time (t) on the horizontal axis. A straight line represents the steady-state force, labeled  $y = at + b$ . A curve starts at the origin (0,0) and increases, asymptotically approaching the straight line. The curve is labeled  $(F = at + b - aT)$ . The differential equation governing the curve is given as  $dF/dt = (y - F)/T$ . The solution for the force is provided as  $F = at + (b - aT)(1 - e^{-t/T})$ .

Liggende gezonde personen hebben een heliumconcentratiecurve waarbij  $y$  constant is gedurende de expiratie (in schema zie fig.8)

en een kooldioxidecurve waarbij y lineair (38) toeneemt gedurende een expiratie in rust (in schema zie fig.9)

Vergelijking (2.3) kunnen wij ook als volgt schrijven:

Vermenigvuldigen met  $e^t/T$  geeft:

19

Dit is het zelfde als:

$$\frac{d(F \cdot e^{t/T})}{dt} = \frac{y}{T} \cdot e^{t/T}.$$

Door integratie krijgen wij de algemene vergelijking:

$$F \cdot e^{t/T} = \int_0^t \frac{y}{T} \cdot e^{u/T} \cdot du + C \quad . \quad . \quad . \quad . \quad . \quad . \quad . \quad . \quad (2.6)$$

Uit de randvoorwaarde dat bij  $t = 0$  ook  $F = 0$  blijkt dat  $C = 0$ .

Indien  $y = F_A$ , dan is

$$F = F_A \cdot (1 - e^{t/T}) \quad (2.7)$$

Indien  $y = at + b$ , dan is

$$F = at + (b - aT) \cdot (1 - e^{-t/T}). \quad (2.8)$$

zodat (2.7) een bijzonder geval van (2.8) is.

De kromtestraal in een punt van de curve, behorende bij functie  $F$ , wordt gegeven door:

[illegible]

waarin  $F'$  en  $F''$  resp. de eerste en tweede afgeleiden zijn van de functies (2.7) en (2.8).

Voor het bijzondere geval (2.7) zijn de afgeleiden:

$$F' = F_A \cdot T^{-1} \cdot e^{-t/T},$$

$$F'' = -F_A \cdot T^{-2} \cdot e^{-t/T}.$$

Deze  $F'$  en  $F''$  substitueren wij in (2.9):

$$R = (1 + F_A^2 \cdot T^{-2} \cdot e^{-2t/T})^{3/2} \cdot (-F_A^{-1} \cdot T^2 \cdot e^{t/T}) \quad (2.10)$$

Indien de kromming maximaal is, is  $R$  minimaal ( $= R_{\min}$ ) en dient  $R' = 0$  (zie blz.15), dus:

$$R' = \frac{3}{2} \cdot (1 + F_A^2 \cdot T^{-2} \cdot e^{-2t/T})^{1/2}.$$

$$\cdot (-2F_A^2 \cdot T^{-3} \cdot e^{-2t/T}) \cdot (-F_A^{-1} \cdot T^2 \cdot e^{t/T}) + \\ + (1 + F_A^2 \cdot T^{-2} \cdot e^{-2t/T})^{3/2} \cdot (-F_A^{-1} \cdot T \cdot e^{t/T}) = 0.$$

Aangezien  $(1 + F_A^2 \cdot T^{-2} \cdot e^{-2t/T})^{1/2} \cdot (-F_A^{-1} \cdot T^2 \cdot e^{t/T}) \neq 0$ , voor

reële waarden van  $t$ , moet dus:

$$\frac{3}{2} \cdot (-2F_A^2 \cdot T^{-3} \cdot e^{-2t/T}) + (1 + F_A^2 \cdot T^{-2} \cdot e^{-2t/T}) \cdot (T^{-1}) = 0.$$

Vermenigvuldigen met  $T^3$  en vereenvoudigen geeft:

$$3F_A^2 \cdot e^{-2t/T} - T^2 - F_A^2 \cdot e^{-2t/T} = 0.$$

Verder vereenvoudigen geeft:

$$e^{-2t/T} = (2F_A^2)^{-1} \cdot T^2, \text{ en tenslotte:}$$

[illegible]

Door (2.11) in (2.10) te substitueren krijgen wij:

$$R_{\min} = |(1 + F_A^2 \cdot T^{-2} \cdot T^2 \cdot 2^{-1} \cdot F_A^{-2})^{3/2} \cdot (-F_A^{-1} \cdot T^2 \cdot 2^{1/2} \cdot F_A \cdot T^{-1})|$$

$$\text{dus } R_{\min} = |-(3/2)^{3/2} \cdot T \cdot 2^{1/2}| = 2.598 T \quad . \quad . \quad . \quad . \quad *) \quad (2.12)$$

$R_{\min}$  wordt (evenals  $T$ ) in seconden uitgedrukt.

Dat wij hier inderdaad te maken hebben met een minimum volgt uit

$$\frac{d^2R}{dt^2} > 0 \text{ voor het beschouwde punt.}$$

Om de oplossing voor het algemene geval (2.8) te verkrijgen, moeten wij  $R'$  afleiden uit (2.9):

$$R' = \frac{3}{2}(1+F'^2)^{1/2} \cdot 2F' \cdot F'' \cdot (F'')^{-1} - (1+F'^2)^{3/2} \cdot (F'')^{-2} \cdot F'''.$$

Indien  $R' = 0$ , zal aangezien  $(1 + F'^2)^{1/2} \cdot (F'')^{-2} \neq 0$ , moeten gelden:

$$3F' \cdot (F'')^2 - (1 + F'^2) \cdot F''' = 0, \text{ of:}$$

$$3F' \cdot (F'')^2 = (1 + F'^2) \cdot F''' \quad (2.13)$$

Uit (2.8) vinden wij:

$$\mathbf{F}'' = -\frac{1}{T} \cdot (\mathbf{F}' - \mathbf{a}) . . . . . (2.14)$$

[illegible]

Uit (2.13), (2.14) en (2.15) vinden wij:

$$F' = \frac{3}{4} a + \frac{1}{4} (9a^2 + 8)^{1/2} . . . . . (2.16)$$

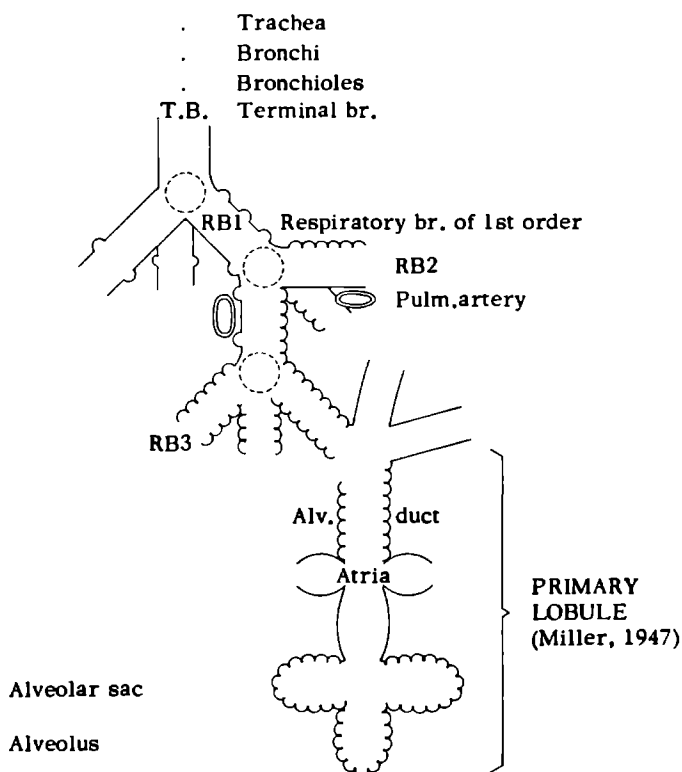
Indien we (2.14) en (2.16) in (2.9) substitueren, krijgen wij:

\*) Ik dank Ir. W.J. Reichert, verbonden aan de Katholieke Universiteit Nijmegen, die een begin maakte met de mathematische afleidingen.

$$R_{\min} = (1 + (\frac{3a}{4} + \frac{1}{4}(9a^2 + 8)^{1/2})^2)^{3/2} \cdot (-\frac{a}{4} + \frac{1}{4}(9a^2 + 8)^{1/2})^{-1} \cdot T \quad (2.17)$$

Zodoende is  $R_{\min} = f(a) \cdot T$ , waarin  $f(a)$  onafhankelijk is van  $T$  en ook van  $t$ . Indien  $a = 0$ , dan gaat (2.17) over in (2.12).

Hetzelfde numerieke verband als in vergelijking (2.12) tussen  $R_{\min}$  en  $T$  kan aangetoond worden voor verschillende relaties tussen  $F$  en  $t$ , analoog aan de in (2.7) en (2.8) genoemde. Het geldt bijvoorbeeld ook voor:  $F = b - c \cdot e^{-t/T}$  en ook voor  $F = b \cdot e^{t/T}$ .

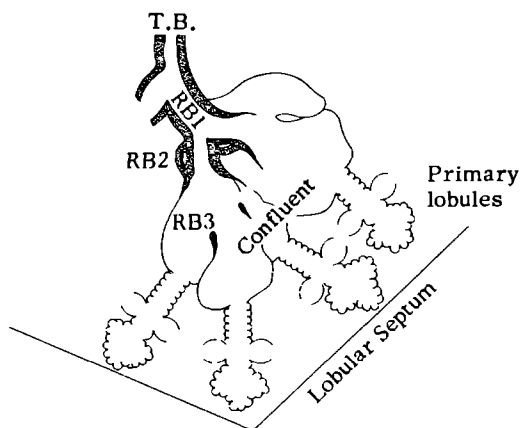


Figuur 10  
Normale anatomie van de luchtwegen  
(volgens Heppleston, 1953 (23), met toestemming van de auteur)  
Normal anatomy of the airways  
(according to Heppleston, 1953 (23), with permission of the author)

Voor model 1 van de long geldt het op blz.16 gestelde, n.l.: de curven, die onder identieke omstandigheden zijn opgetekend en die be-



schreven kunnen worden als een exponentiële functie, kunnen zeer eenvoudig worden vergeleken door middel van de minimum kromtestraal, waarbij het tijdrovende semilogaritmische uitzetten der meetgegevens geëlimineerd is. In alle curven van normale mensen is er een exponentieel gebied aanwezig, ondanks het feit, dat bij normale mensen niet de gehele curve exponentieel is.  $R_{\min}$  wordt alleen toegepast in de exponentiële fase, en dit is tegelijkertijd het gebied waarin wij geïnteresseerd zijn.



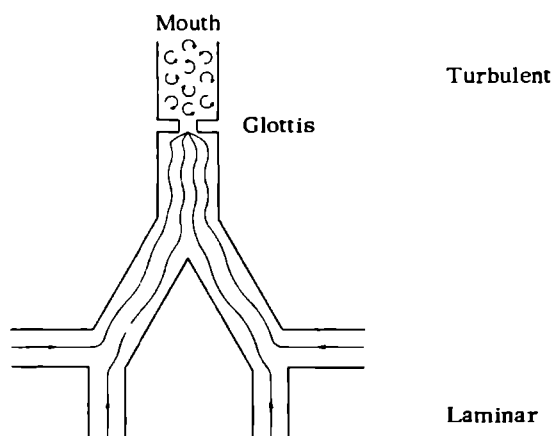
Figuur 11

Schema van de microanatomie van centrilobulair emphyseem  
(volgens Leopold en Gough, 1957 (31),  
met toestemming van de auteurs en van de uitgever)  
Diagram of the microanatomy of centrilobular emphysema  
(according to J.G. Leopold and J. Gough, 1957 (31),  
with permission of the authors and of the editor)

Afhankelijk van de grootte van  $V_W$  ten opzichte van  $V_A$  kan dit eerste model fysiologische of pathologische omstandigheden weergeven. Onze interesse in longfunctie-onderzoek doet de vraag rijzen of er pathologische longstructuren bestaan, die analoog zijn aan de proporties en toestanden van fig. 7. Dit is vermoedelijk belichaamd in het vaak voorkomend centrilobulair longemphyseem, waarvan de structuur in fig. 11 met de normale structuur in fig. 10 vergeleken wordt (Leopold en Cough (31) resp. Heppleston (23)). Bij de ontwikkeling van deze ziekte vormen zich in de luchtpijpen perifeer van de terminale bronchio-

len opgeblazen ruimten, die we met  $V_W$  kunnen vergelijken. Een toename van  $V_W$  voert volgens vergelijking (2.2) tot een vergroting van  $T$  en volgens vergelijking (2.17) tot een vergroting van  $R_{\min}$ . Omgekeerd kunnen wij uit de gemeten  $R_{\min}$  volgens vergelijkingen (2.12) en (2.17) de grootte van  $T$  en daaruit met behulp van vergelijking (2.2) bij bekende gemiddelde flow  $\dot{V}$  op het moment der sterkste curvekromming de grootte van  $V_W$  berekenen. Daar hierbij verondersteld wordt, dat de gasmenging in de holle ruimte niet door diffusie wordt beperkt, en aangezien de diffusiemengtijd evenredig met het kwadraat van de ruimtedoorsnede is, gelden deze berekeningen exact alleen voor kleine holten.

## B. ALGEMENE BESCHOUWING OVER DE GASSTROOM IN DE LUCHTWEGEN

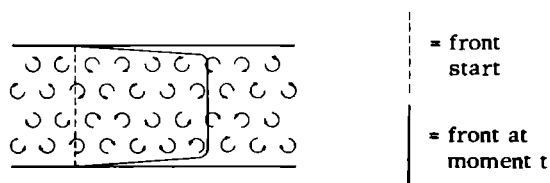


Figuur 12  
Schema van stromingen in de luchtwegen van een long  
Flow diagram in the airways of the lung

Om de toedracht in meer ingewikkelde gevallen dan die van het eerste model te kunnen begrijpen, moeten de gebeurtenissen tijdens de uitademing nauwkeurig onderzocht worden. Wij beginnen onze beschouwing bij de ingang van een alveole aan het einde van een inademing. De luchtwegen zijn dan gevuld met buitenlucht (dode ruimte), terwijl de

alveolen een gasmengsel met CO<sub>2</sub> bevatten. Tussen deze beide mengsels kunnen wij ons een vlak concentratiefront voorstellen. Als de uitademing begint begeeft dit front zich in de richting van de mond en wordt tijdens dit transport gedeformeerd in afhankelijkheid van de soort van stroming (zie fig.12).

De stroming in een gladde, regelmatige buis kan *laminair* of *turbulent* zijn. De laminaire stroming met parallelle deeltjesbeweging heeft een parabolisch snelheidsprofiel, de turbulente stroming met sterke menging in alle richtingen daarentegen een plat profiel (fig.14 en 13). Laminaire stroming komt bij langzamere, turbulente bij snellere stroming voor, waarbij de overgang door de kritische Re (2000) bepaald wordt.



Figuur 13  
Turbulente stroming  
Turbulent flow



Figuur 14  
Laminaire stroming (in vloeistof)  
Laminar flow (in a liquid)

$$Re = v.D. \rho / \eta = v.D. 6 \cdot 10^4 \text{ voor ademlucht bij } 37^\circ\text{C}$$

Re = kengetal van Reynolds; dimensieloos

v = snelheid in m.sec<sup>-1</sup>

D = diameter van de buis in m

$\rho$  = dichtheid van het gas in kg.m<sup>-3</sup>, 1.12 voor ademlucht

$\eta$  = viscositeit van het gas in kg.sec<sup>-1</sup>.m<sup>-1</sup>,  $1.87 \times 10^{-5}$  voor ademlucht.

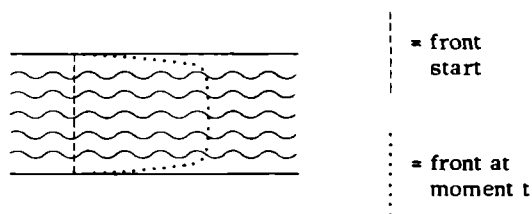
Deze overgang geschiedt evenwel niet abrupt, maar in de vorm van een *overgangsstroming* boven een bepaald snelheidsbereik, waarbij de parallelle lijnen van de laminaire stroming steeds meer oscilleren en golfvormig worden (fig.15), tot tenslotte bij turbulente stroming volledig ongeordende beweging der deeltjes optreedt. Uit de formule van Re volgt, dat voor een medium met een bepaalde dichtheid en viscositeit niet alleen een verhoging der stroomsnelheid, doch ook een vergroting van de doorsnede het optreden van turbulentie bevordert.

De vraag van de *stromingsvorm in de luchtwegen* is door verscheidene auteurs onderzocht. Uit weerstandsmetingen werd gevonden, dat bij zeer langzame uitademing de stroming in alle luchtwegen laminair is, terwijl bij gewone rustige uitademing in de trachea een turbulente component in de vorm van een overgangsstroming erbij komt (35) aangezien daar de stroomsnelheid tengevolge van de kleinere *totale* doorsnede hoger en bovendien de buisdoorsnede ook groter is dan in de kleinere luchtwegen. Ook Hugh-Jones c.s. (26) en Dekker (15,16) vonden bij rustige uitademing in de trachea zo'n overgangsstroming, die bij hogere stroomsnelheden geprononceerder wordt en door ongelijkmatigheden bij vertakkingen en vernauwingen (Larynx) versterkt wordt. Door deze oscillaties in de dwarsrichting komt een radiale uitwisseling van snelheidsvectoren tot stand, waardoor het parabolische snelheidsprofiel der uit de kleinere luchtwegen aankomende stromen afgeplat wordt. Bovendien worden de gasmoleculen zelf ook in radiale richting bewogen, wat verder tot de afplatting (van het massafront) bijdraagt. Hyatt en Willcox (27) hebben dan ook vastgesteld, dat bij gewone rustige uitademing in de trachea "a plane will proceed as a plane" (fig.15).

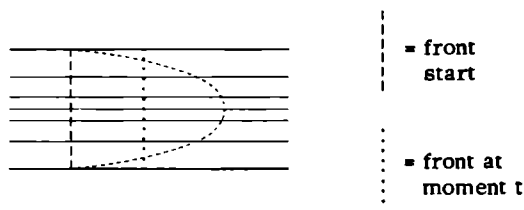
In de kleinere luchtwegen is de stroming wel laminair, maar ook hier doet zich de snelle *diffusie van de moleculen in de gasfase in radiale richting* gelden. Dit geval van laminaire stroming met zijwaartse diffusie werd door Taylor (50) berekend. Hij vond dat het concentratiefront hetzelfde is als bij diffusie in een stilstaand medium, dus plat en slechts iets verbreed door diffusie in de lengterichting. Alhoewel het laminaire medium zich in het centrum met het dubbele van de gemiddelde snelheid beweegt, verplaatst het platte concentratiefront zich

met de gemiddelde snelheid (fig.16).

Dit geval met inbegrip van de longitudinale diffusie werd door Aris (1) theoretisch uitgewerkt, die hetzelfde gedrag vond. De spreiding in axiale richting kan beschreven worden met een diffusiecoëfficiënt, die de som van de radiale en longitudinale diffusie is. Met betrekking tot de snelheid van gasdiffusie volgt uit benaderende berekeningen (13,12), dat de radiale gasconcentratieverschillen tengevolge van de laminaire stroming in de luchtwegen van de 5e tot de laatste vertakking binnen 0,1 sec. voor 90% verdwenen zijn. Ook in de ruimere bronchi heeft de radiale diffusie nog een groot aandeel in het in stand houden van het vlakke front.



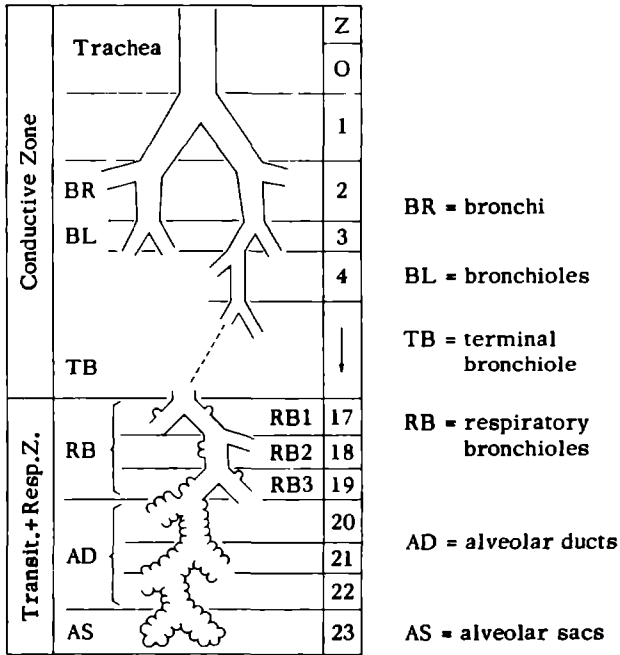
Figuur 15  
Overgangstroming  
'Layered' turbulent flow



Figuur 16  
Laminaire stroming in gas in een dunne buis  
Laminar gas flow in a small tube

De omstandigheden worden nog gecompliceerder, indien zich zo'n vlak front door een buis beweegt, *waarvan de wand met vloeistof is bedekt, waarin het gas oplosbaar is* (bijv. CO<sub>2</sub>-front in een buis met een waterfilm aan de wand). Golay (22) en Aris (2), vonden dat het front ook hier plat maar iets verbreed is. Hun conclusies zijn door gaschromatografische experimenten bevestigd.

Hugh-Jones c.s. (26) beschreven het optreden van *Pendelluft* verschijnselen bij het samenkomen van twee bronchi, waarbij door plaatselijke drukverschillen de inhoud van de ene bronchus bij het begin van de uitademing gedurende korte tijd in de andere bronchus stromen kan. Ook dit draagt tot een betere menging en daarmee tot het platte front bij. *Cardiogene oscillaties* van de gasconcentratie kunnen hetzelfde effect hebben.



Figuur 17  
 Algemene opbouw van de luchtwegen,  
 indien deze als uitsluitend dichotome vertakkingen worden opgevat  
 Z geeft de orde van vertakking aan, en tussen AS en AD zijn de atria weggelaten.  
 (Naar Weibel, 1963 (54), met toestemming van de auteur)  
 General architecture of airways, with dichotomic branching  
 Z designates the order of branching, between AS and AD the atria have been omitted.  
 (From Weibel, 1963 (54), with permission of the author)

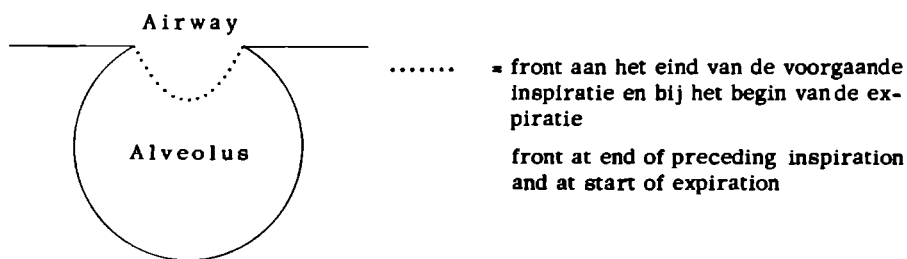
*Samenvattend* kan vastgesteld worden, dat in nagenoeg alle luchtwegen en onder welke omstandigheden ook, onafhankelijk van de stromingsvorm, op platte concentratiefronten gerekend moet worden.

Zelfs als men de zijdelingse diffusie buiten beschouwing laat kan

men zich voorstellen dat er invloeden zijn, die de uitwerking van de laminaire stroom verminderen.

Door de laminaire stroom zullen immers de centrale delen het snelst bewegen, zodat een plat front deformeert tot een positieve omwentelingsfiguur, dat wil zeggen een omwentelingsfiguur waarvan de top in de richting der voortbeweging wijst (zie fig.14). Door de anatomische structuur van een long (zie fig.10 en 17) kunnen daaraan tegengestelde, dus negatieve omwentelingsfiguren, de aanvangsvormen der fronten zijn, die door de laminaire stroming verder in de bronchiaalboom tot meer rechte fronten worden vervormd.

Dit effect is aanwezig in iedere alveole. Aan het eind van een voorgaande inademing zou men dan een negatief front krijgen, zoals bijvoorbeeld in fig.18.

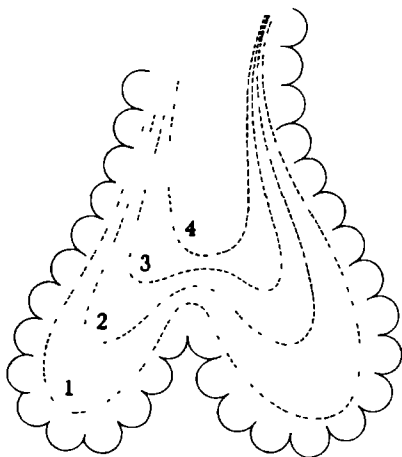


Figuur 18

Front tussen alveolaire lucht en buitenlucht bij het begin van een expiratie, indien geen menging (voornamelijk door diffusie) zou optreden  
 Front between alveolar and ambient air at the end of an expiration if no mixing (particularly by diffusion) would occur

De expiratie zou dan met een negatief front beginnen, wat gedurende de expiratie weer enigszins recht getrokken zou worden, alvorens in de richting van de mond verder te gaan. Het effect wordt versterkt in de gezamenlijke ruimten, zoals alveolaire zakken, waaromheen de alveolen gegroepeerd zijn. Aan het einde van een inademing zullen de alveolen gevuld zijn met een kooldioxidehoudend gasmengsel, terwijl de alveolaire zakken gevuld zijn met kamerlucht zonder dit gas. Tussen beide gasmengsels zit een concentratiefront. Bij het begin van een uitademing zullen deze fronten eerst de alveolaire zakken in- en daarna er weer uitgaan, zoals schematisch in figuur 19 is weergegeven.

De beginvorm van de gezamenlijke fronten is een negatieve omwentelingsfiguur, waarvan de top achter ligt ten opzichte van de bewegingsrichting. Naarmate de inhoud van de alveolaire zak in de richting van de mond stroomt, zal de negatieve omwentelingsfiguur minder negatief worden. De alveolaire zakken zijn op hun beurt weer enigszins bolvormig gelegen en monden uit via de atria in de alveolaire gangen. Door deze anatomische ligging ontstaan er eveneens negatieve fronten.



Figuur 19

Twee alveolaire zakken bestaande uit alveolen  
1, 2, 3 en 4 geven de volgorde weer van de plaats van het kooldioxidefront tijdens een expiratie.

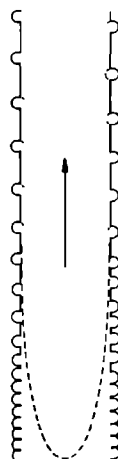
Two alveolar sacs composed of alveoli  
1, 2, 3 and 4 represent the advancing of the carbon dioxide front during an expiration.

Een andere oorzaak van negatieve fronten is gelegen in het feit dat de wand van de alveolaire gangen gedeeltelijk bestaan uit alveolen en dat in de wand van de respiratoire bronchiolen eveneens alveolen uitmonden. Bij het begin van een uitademing, als de luchtwegen met buitenlucht zijn gevuld en de wandalveolen met kooldioxidehoudend gas, komen vanuit deze alveolen de alveolaire gassen die tot een continue gasmassa aaneenvloeien. De perifeer gelegen gedeelten der luchtwegen hebben meer alveolen per mm<sup>2</sup> dan de meer centraal gelegen (= hoger in fig. 20) delen. Gevoegd bij de heersende uitademingsrichting (= naar



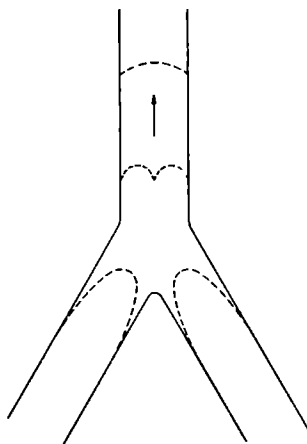
boven in fig.20) ontstaat zodoende een negatief front, dat naar het centrum schuift. Door laminair transport wordt de negatieve vorm tot een platte vorm en zou zelfs positief kunnen worden.

**Figuur 20**  
 Schema van het (gestippelde) kooldioxidegasfront,  
 dat zich in uitademingsrichting beweegt  
 Boven. respiratoire bronchiolen. Beneden: alveolaire gangen.  
 Outline of the (dotted) carbon dioxide gas front  
 moving in the direction of expiration  
 Above respiratory bronchioles. Below alveolar ducts.



Indien de fronten ondanks alle genoemde invloeden in een positieve vorm zouden komen, dan is er nog een afplattende invloed door het systeem van vertakkingen in de luchtwegen te verwachten.

Daar, waartwee luchtwegen samen komen, zullen de positieve parabolische vlakken zich verenigen tot een nieuw vlak (zie fig.21).



**Figuur 21**  
 Verandering van de frontvorm door samenvloeiing van expiratiegas  
 in een luchtwegvertakking  
 Alteration of front shape of expiratory gas in a branch of the airways

In het begin, gedurende de flow naar boven, zal het centrum van het nieuwe vlak iets achter liggen bij de minder centraal gelegen delen. Dit wordt gedurende het transport door de laminaire flow ongedaan gemaakt. Dit herhaalt zich een groot aantal keren.

Samenvattend kunnen wij het volgende vaststellen. Bij ademhaling in rust heerst de laminaire stroming met zijn sterk positief frontuittrekkende werking. Hiertegen werken een aantal geometrische factoren, waardoor er op een aantal verschillende manieren en plaatsen een negatieve frontvorm ontstaat. Deze invloeden zijn niet afhankelijk van de factor tijd, dat wil zeggen, dat ze zowel bij gewone als bij snellere (of langzamere) uitademing op dezelfde wijze werken. Als grote factor werkt voor de instandhouding van de frontvorm in de luchtwegen de egaliserende invloed van de zijdelingse diffusie. In de grotere luchtwegen is deze afhankelijk van een (kleine) tijdconstante, en is daarom speciaal van belang bij rustige ademhaling. In de grootste luchtwegen heerst de gelaagde turbulentie, die een plat front in stand houdt.

Om deze redenen is het, voor het gebruik in een schema, aannemelijk te achten, dat een vlak front, dat in de opening van een alveole (of van een groter longgedeelte) vertrekt, vlak zal blijven gedurende het transport via de bronchial pathways. Later kunnen wij een bewijs voor deze opvatting geven.

Een bronchial pathway kunnen wij definiëren als te bestaan uit luchtwegen of gedeelten van luchtwegen, waardoorheen gas van een alveole (of van een groep alveolen) moet gaan om de mond te bereiken, of omgekeerd (41,53).

Wij kunnen ons afvragen in hoeverre het gasmengsel, dat uit een alveole (of alveolengroep) komt als zelfstandige gasstroom gehandhaafd blijft tegenover en naast de andere gasstromen. In experimenten met nauwkeurige holle afgietsels van luchtwegen bleek dat, onverschillig of de expiratoire flow laminair of turbulent is, er een uitgesproken of laagsgewijs voortbewegen ("layering") van gasstromen in de grotere bronchi heerst, zodat gasstromen van kleinere bronchi afkomstig een neiging hebben om gesepareerd te blijven van de overige (56). Dit verschijnsel is bevestigd in de bronchiaalboom bij dieren en door bron-

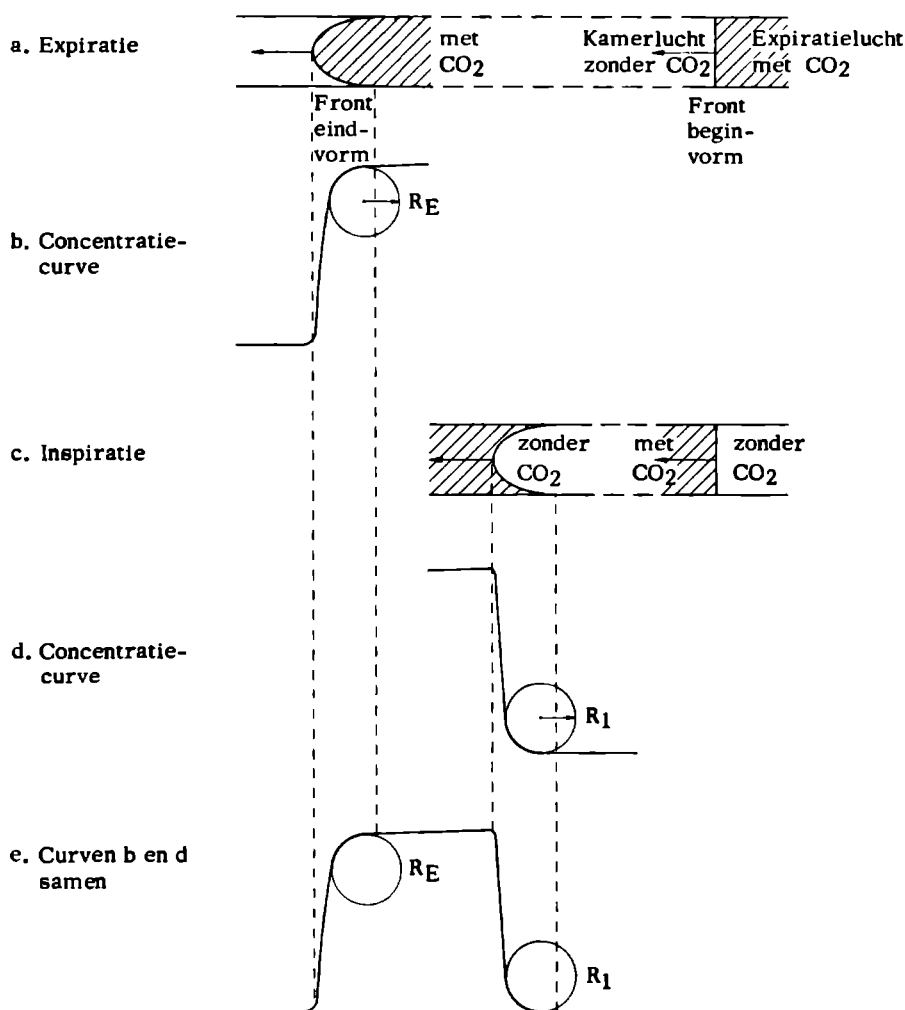
choscopie bij de mens. Hierdoor zou er tot aan de glottis (zie fig.12) een discrete gasstroom uit een alveole (of alveolengroep gehandhaafd blijven, indien de menging door zijdelingse diffusie in de minder grote luchtwegen niet bestond. Zo'n gasstroom zou dan bestaan uit een bundel paralleltreinen van gasmoleculen, die zich als *een geheel* bewegen. Zo'n treinenbundel is goed te zien met kleurstoffen in een vloeistof (26, hun fig.3).

In de gasstroom van de kleinste luchtwegen is dit begrip denkbeeldig, omdat de radiële menging zo snel gaat. Hierdoor worden de moleculen van de molecuultrein steeds weer opnieuw verplaatst naar en in parallellopende molecuultreinen, terwijl de vrijgekomen plaats weer ingenomen wordt door een molecuul van een andere trein. Hetgeen hier gezegd is over de molecuultreinen van *een* alveolus geldt ook voor een groeptreinenbundels van een groep van alveolen. In het (denkbeeldige) extremegeval van de niet met andere groepen uitwisselende geheel intacte molecuultreinengroep kunnen wij aannemen dat het concentratiefront in zo'n groep weinig gedeformeerd wordt tegen de andere treinengroepen, omdat deze allen in dezelfde richting bewegen en bovendien (bij benadering) even hard bewegen. Bovendien zal het platte front in zo'n treinengroep door zijdelingse diffusie plat blijven, omdat de treinengroep vele malen smaller is dan de luchtweg en de diffusie dienovereenkomstig een (kwadratisch) snellere uitwerking heeft. Indien door grote zijdelingse diffusie of door andere mengende krachten in radiaire richting, de treinengroep meer diffuus wordt verdeeld in een luchtweg, dan zullen diezelfde krachten ook het front helpen plat houden.

Door de wervelingen na de glottis zullen de uittredende treingroepen geheel gemengd worden, waardoor er op moment  $t$  de (gemiddelde) fractionele concentratie  $\bar{F}$  ontstaat. De totale uitademingsflow op dat moment is gelijk aan de flow's van alle treingroepen samen, dus gelijk aan  $\Sigma \dot{V}$ . De totale flux van *een* soort gas is gelijk aan  $\bar{F} \cdot \Sigma \dot{V}$ .

Dit is ook gelijk aan de som van de fluxen van dat gas, van elke gas-trein apart, dus gelijk aan  $\Sigma \dot{V} \cdot F$ . Zodoende is op een bepaald moment  $t$ :

$$\boxed{\bar{F} = \Sigma \dot{V} \cdot F / \Sigma \dot{V}.}$$



Figuur 22  
Frontvormverandering tijdens transport door aanzuigslang,  
met bijbehorende concentratiecurven

In de praktijk moet men, bij in- en uitademing van normale personen, platte fronten verwachten die als zuiver rechthoekige curven geregistreerd zouden moeten worden. Het uitademingsgas wordt echter afgezogen door een dunne buis en dunne slangen, waarin het platte front door de laminariteit gekromd wordt, en in deze gekromde toestand geregis-

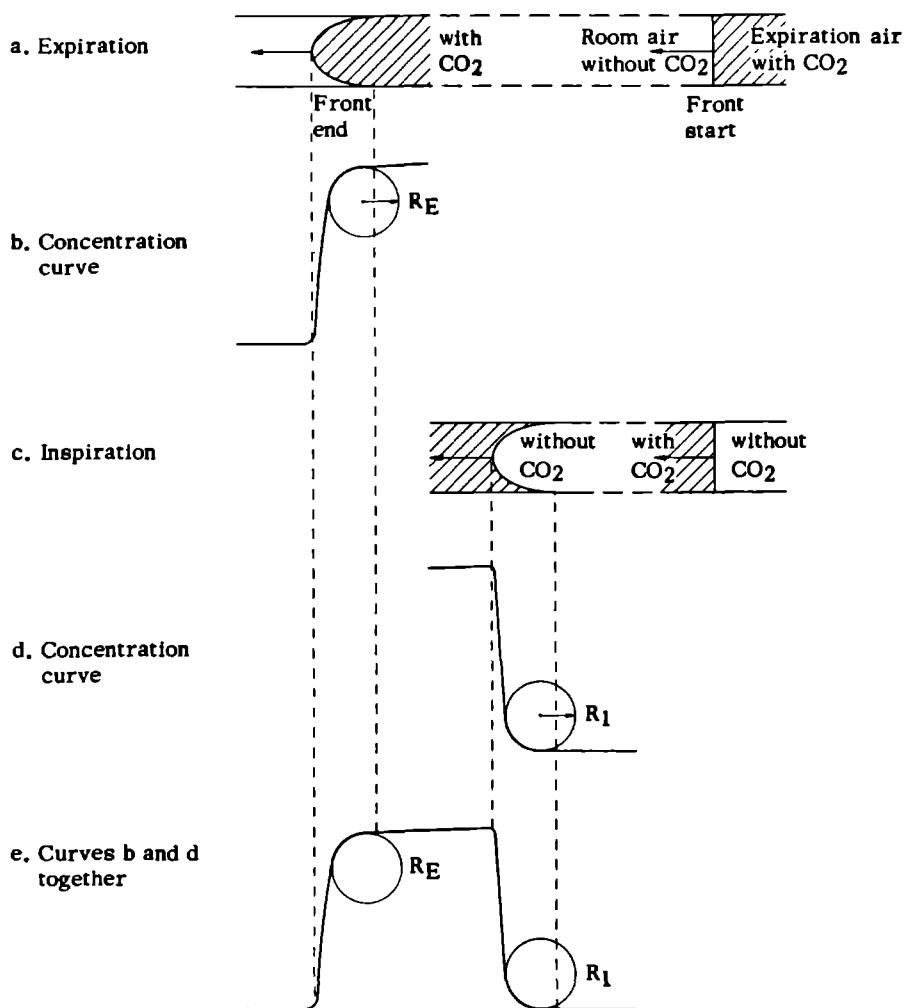


Figure 22  
Change in front shape during transport through suction tube,  
with concentration curve

streerd wordt. Zodoende ontstaat een vorm zoals in fig.22 e, met een expiratiekromte en met een inspiratiekromte. Dit houdt in, dat bij normalen, waarbij de fronten bij in- en uitademing hetzelfde zijn, het niet scherp zijn van de fronten uitsluitend is terug te voeren op het gedrag van het gas in het buisje en de vervoerslang.

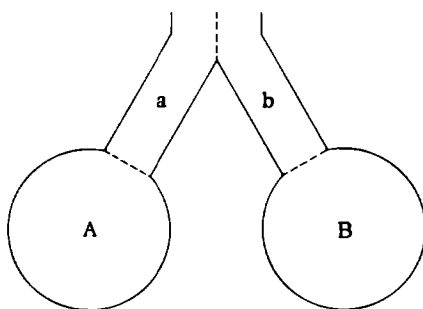
Dit houdt ook in dat bij normale in- en expiratie  $R_E$  gelijk is aan

$R_I$ . Om met dit artefact rekening te houden moet men  $R_I$  aftrekken van  $R_E$ . Het verschil noemen wij hierna  $R_{\min}$ . Bij een vlak expiratiefront is  $R_{\min} = 0$ . In pathologische gevallen is  $R_E$  groter dan  $R_I$  en  $R_{\min}$  dus groter dan nul. Als controle op de responsietijd van de meetapparatuur moet men bij de concentratiecurve er op letten, dat de concentratie bij de overgang van expiratie naar inspiratie abrupt, zonder afgeronde vorm verandert.

### C. TWEEDE MODEL

Dit tweede model bestaat uit 2 ballonnen A en B, die zowel bepaalde alveolengroepen als ook de beide longen kunnen voorstellen en via twee luchtwegen (overeenkomend met de beide hoofdbronchiën) met een buis (overeenkomend met de trachea) verbonden zijn. Het verloop in de tijd van bijv. de  $CO_2$ -concentratie bij de mond is dan het resultaat van de bijdragen van de beide alveolaire volumina A en B.

Nu wij in het voorgaande de concentratiefronten en molecuultreinen hebben besproken, kunnen wij diverse gevallen hiermede analyseren. Uitgaande van het tweede model krijgen wij fig.23, getekend op het moment van het begin van een uitademing.



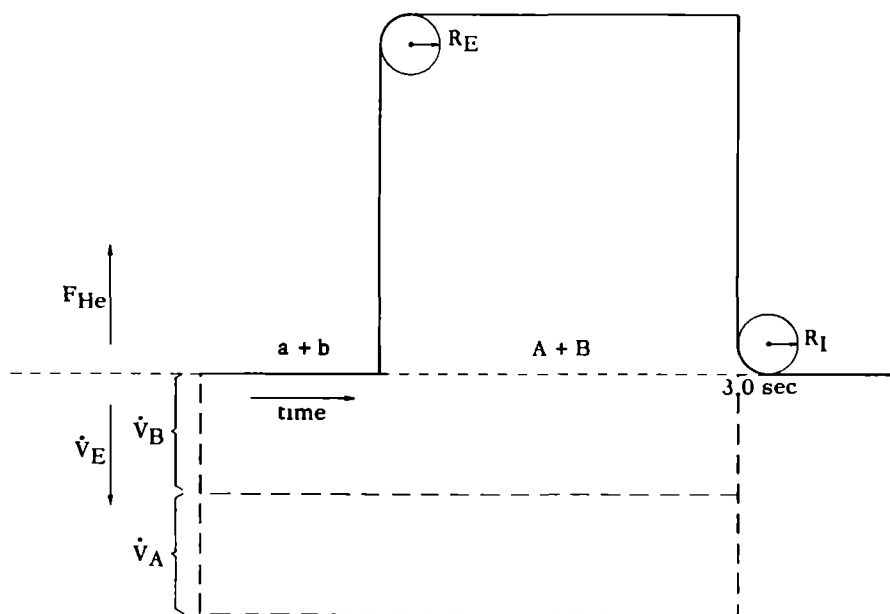
Figuur 23

Schema van longmodel II op het ogenblik van de start van een uitademing  
Diagram of lung model II at the moment of start of expiration

In A en B zit een heliumhoudend gasmengsel na een heliuminademing, tussen A en a en tussen B en b zit een gestippeld concentratiefront.

Het volume dat a en b *gezamenlijk* bezitten is relatief zo klein en blijkens berekeningen van zo weinig essentiële betekenis, dat men dit voor de constructie van een expiratiecurve verwaarlozen kan.

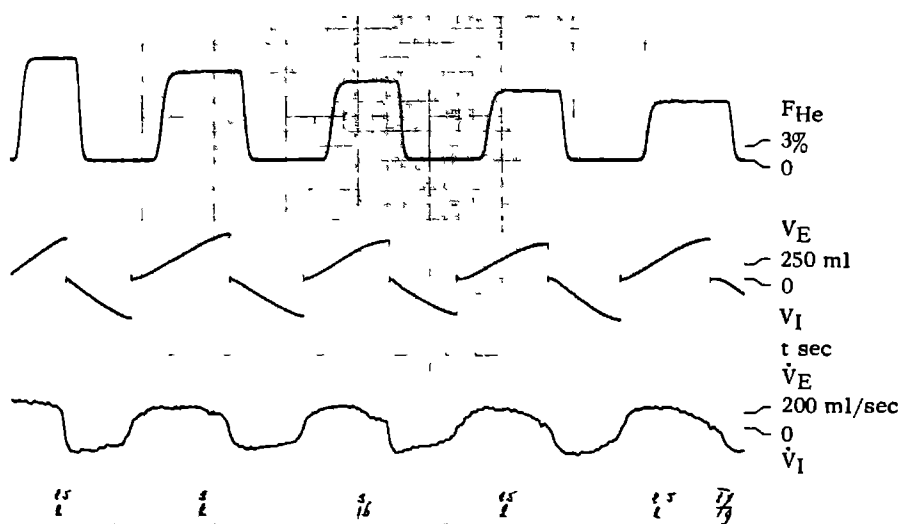
Wij zullen dit model II in acht mogelijkheden of stappen uiteenzetten.



Figuur 24  
 Stap II-1. (Fractionele) concentratie en flow  
 Stage II-1. (Fractional) concentration and flow

De eerste stap in model II is, dat beide longdelen zich gelijktijdig en gelijkmatig leegblazen. Aangenomen worden hierbij de volgende 6 voorwaarden:

1. De volumina van de dode ruimten a en b zijn onderling gelijk, en  $V_A$  is gelijk aan  $V_B$  bij de aanvang van de expiratie.
2. A en B beginnen tegelijk samen te trekken en uit te ademen.
3. Voor de individuele longdelen geldt dat het uitgeademde volume ( $V_T$ ) drie keer zo groot is als het luchtweg-doderuimtevolume ( $V_D$ ), dus  $V_T = 3 \cdot V_D$ .
4. De flow uit A en eveneens die uit B is constant en gelijk:  
 $\dot{V}_A = \dot{V}_B = \text{constant}.$



Doorlopende gelijktijdige optekening van  $F_{He}$ ,  $V$  en  $\dot{V}$  van een normale long  
Volume en flow zijn naar boven geregistreerd voor een uitademing  
en zijn iets voor ten opzichte van de  $F_{He}$ .

Continuous simultaneous recording of  $F_{He}$ ,  $V$  and  $\dot{V}$  of a normal lung  
Volume and flow are recorded in upward direction for an expiration;  
they have a smaller time lag than the  $F_{He}$  curve

5. Totale expiratieduur is drie seconden.

6. De fractionele concentratie van helium is gelijk in A en B:  $F_A = F_B$ .

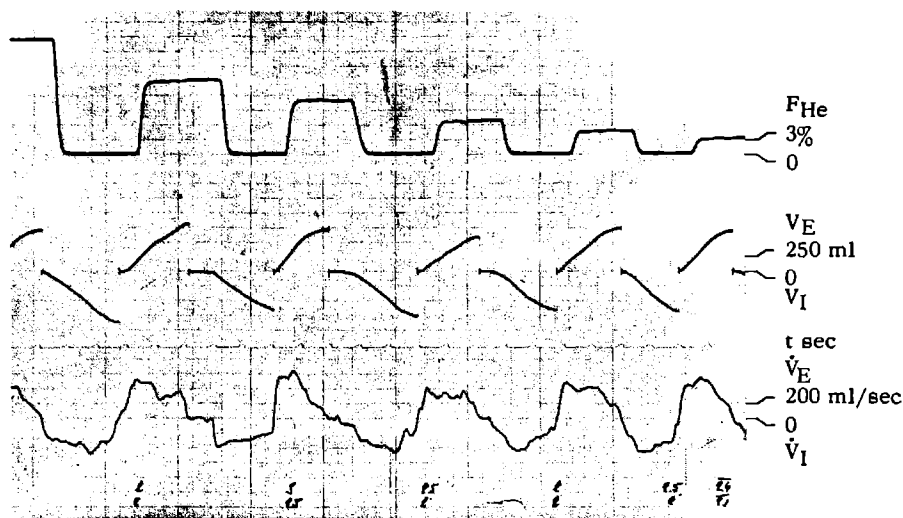
Indien bovenstaande voorwaarden gelden, gaan de fronten van A en B even snel naar de mond en bereiken deze gelijktijdig. Het is hierbij van belang om de fractionele concentratie ( $F_{He}$ ) en de *bijbehorende* gelijktijdige expiratoire flow ( $\dot{V}_E$ ) tegen de tijd uit te zetten (fig.24). Ter vereenvoudiging, en omdat de amplitude geen rol speelt, nemen we aan dat er steeds in de volgende stappen eenzelfde totale gasvolume en eenzelfde hoeveelheid helium wordt uitgedemd.

Indien de beide fronten *gelijktijdig* de mond bereiken in de vorm van een ongedeformeerd *plat vlak*, dan is  $R_{min} (= R_E - R_I) = 0$ , zoals in fig.24.

Indien in plaats van voorwaarde 6 geldt:  $F_A \neq F_B$ , dan verandert er niets aan de grafieken.

Indien in plaats van voorwaarde 4 geldt: constante  $\dot{V}_A \neq$  constante  $\dot{V}_B$ ,





Figuur 26

Een andere gelijktijdige optekening van een normale long,  
met een flow die afwijkt van die van fig.25

Simultaneous recording of a normal lung, with flow different from that of fig.25

waarbij beide flows constant maar niet gelijk zijn, dan zal  $F$  ook een soortgelijke curve als fig.24, met horizontaal plateau beschrijven.

Indien weliswaar  $\dot{V}_A$  en  $\dot{V}_B$  niet meer constant zijn, maar wel hun verhouding  $\dot{V}_A/\dot{V}_B$ , dan zal eveneens een soortgelijke curve ontstaan. Bij zeer verschillende flow-tijdcurven tijdens rustige ademhaling produceert een gezonde long altijd in een heliumconcentratie-tijd-registratie een curve zoals beschreven, dus met een horizontale, meestal (door cardiogene oscillaties) enigszins golvende bovenkant. Bij gezonden maakt het niets uit hoe de flow tijdens rustademhaling verloopt (fig.25, 26).

Omgekeerd redenerende kunnen we zonder twijfel vaststellen, dat wanneer in een concentratie-tijd-curve  $R_E = R_I$ :

1. de frontaankomst (van de diverse longdelen) gelijktijdig is,
2. de fronten als een plat vlak de mond bereiken.

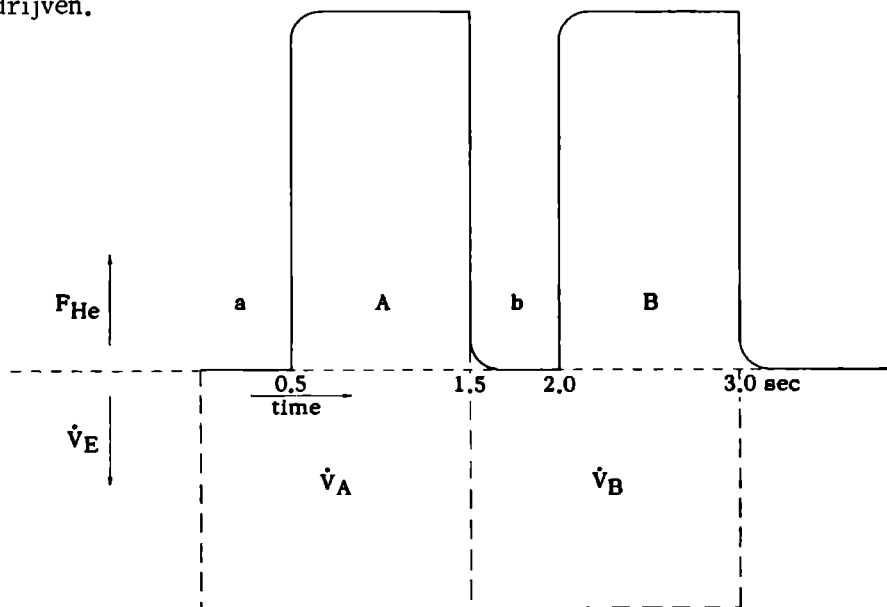
Indien daarbij *tevens* de alveolaire fase bestaat uit een horizontale lijn, dan is bovendien:

3.  $\dot{V}_A/\dot{V}_E = a$ ,  $\dot{V}_B/\dot{V}_E = b$ ,  $\dot{V}_C/\dot{V}_E = c$ ,  $\dot{V}_D/\dot{V}_E = d$ , waarbij a, b, c enz. constanten zijn.

De horizontale lijn versterkt de conclusies ad 1. en 2. omdat het dan uitgesloten is, dat na de exponentiele fase nog fronten in de mond zouden aankomen.

Uit recente metingen (36) aan geïsoleerde hondenlongen, waarvan de luchtwegen geheel gevuld waren met een physiologische zoutoplossing, bleek dat complete diffusie-equilibratie in de zoutoplossingsfase een voorwaarde is voor een horizontaal expiratieplateau. Aangezien de diffusie-equilibratie van He in de gasfase meer dan  $10^4$  keer zo snel geschiedt als bij de gebruikte (met  $^{131}\text{I}$  gemerkte) albumine in de vloeistoffase, zal de helling in het alveolaire He-plateau, veroorzaakt door incomplete diffusie, verwaarloosbaar klein zijn.

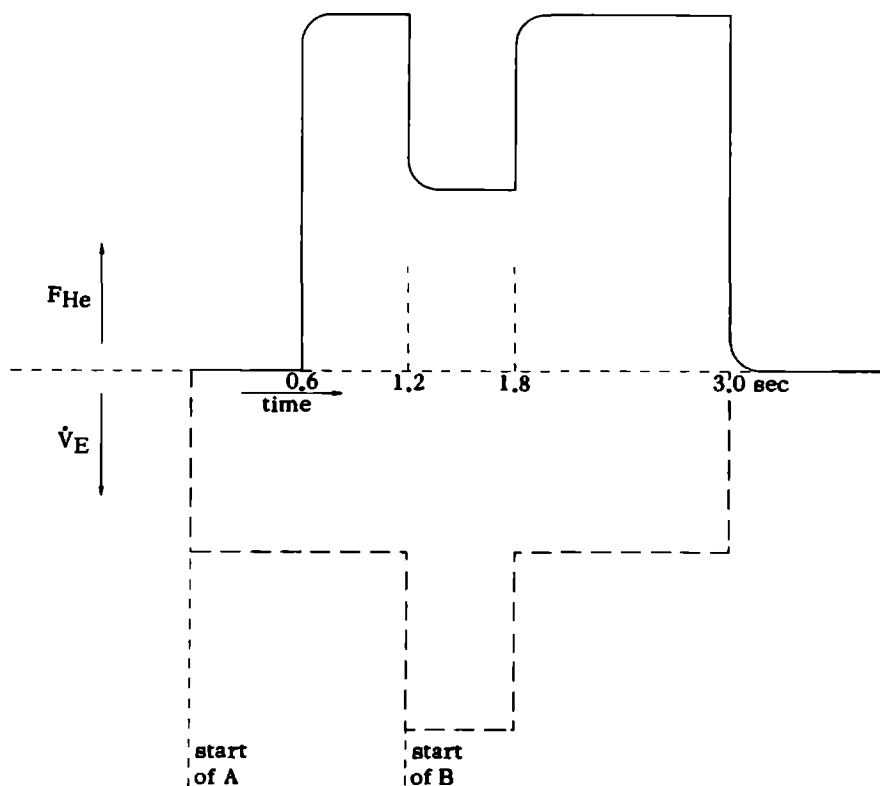
Stap II-2. In dit geval zijn alle voorwaarden gelijk aan die der voorgaande stap, maar in afwijking van voorwaarde 2 wordt de ene kant (A in fig. 27) geheel geleidigd voordat de andere (B) aanvangt het gas uit te drijven.



Figuur 27

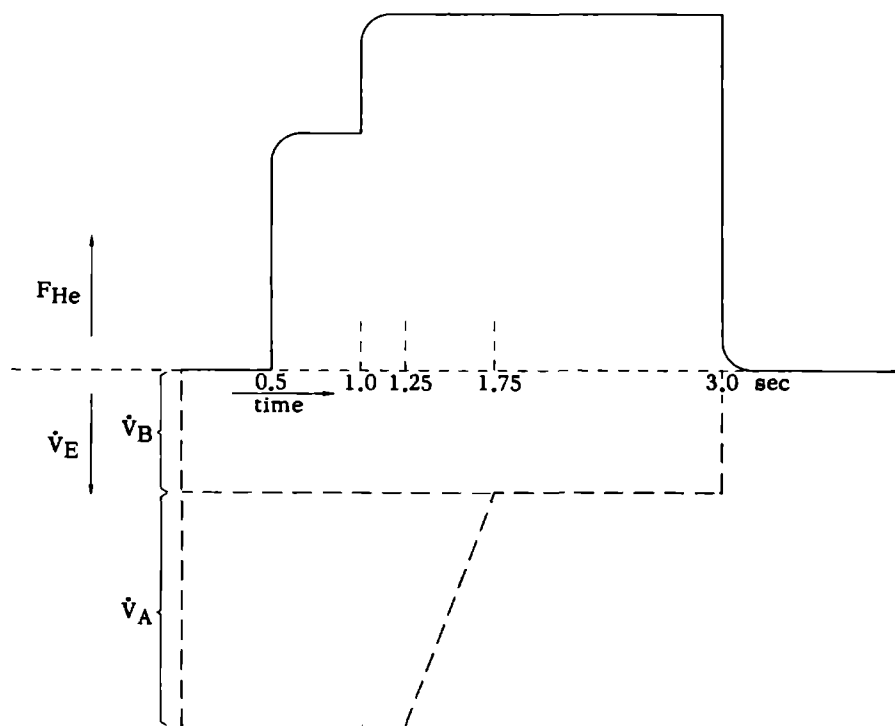
Stap II-2. Concentratie en flow,  $F_A = F_B$   
 Stage II-2. Concentration and flow,  $F_A = F_B$

Stap II-3 is vergelijkbaar met de voorgaande, alleen overlappen de beide gasstromen elkaar, dat wil zeggen B begint later leeg te lopen dan A maar begint *voordat* A leeggestroomd is (fig.28). Indien het begin van het leeglopen van B nog verder naar voren schuift, dan krijgen we tenslotte weer de situatie als in stap II-1.



Figuur 28  
 Stap II-3. Concentratie en flow.  $F_A = F_B$   
 Stage II-3. Concentration and flow.  $F_A = F_B$

Stap II-4 is, behoudens voorwaarde 4, vergelijkbaar met II-1.  $\dot{V}_B$  is constant gedurende de gehele expiratie.  $\dot{V}_A$  is in het begin twee keer zo groot als  $\dot{V}_B$ , maar als het grootste gedeelte (83% van  $\int \dot{V}_B$ ) is leeggelopen, valt de snelheid van leegstromen  $\dot{V}_A$  geleidelijk terug tot nul. In fig.29 zijn de concentratie-tijd- en de flow-tijdcurven voor deze stap weergegeven.



Figuur 29

Stap II-4. Concentratie en flow.  $F_A = F_B$

In werkelijkheid zal de flowcurve niet rechthoekig zijn, maar afgerond, omdat de luchtstromen niet opeens op volle sterkte zijn, noch abrupt veranderen.

Stage II-4. Concentration and flow.  $F_A = F_B$

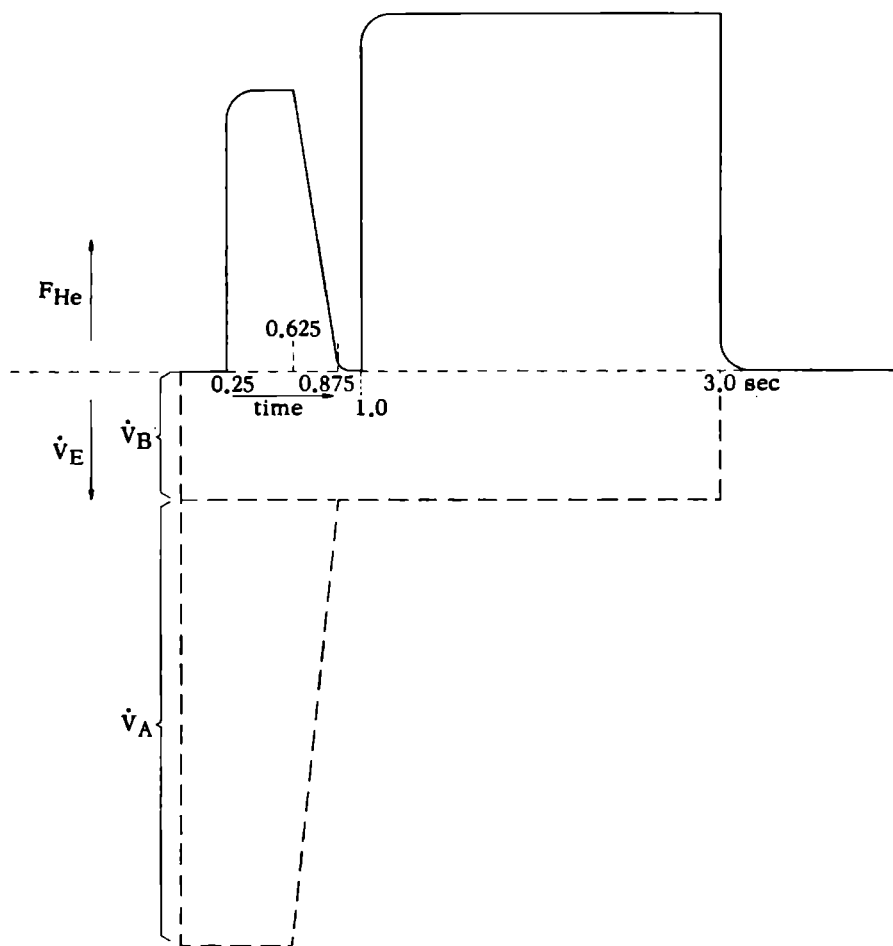
Actually the flow curve will not be rectangular but rounded off because the air flows are not at full capacity at once and do not change abruptly

Stap II-5 is vergelijkbaar met de voorgaande, behalve dat in het begin  $\dot{V}_A = 4 \cdot \dot{V}_B$ , waarna weer een daling optreedt in  $\dot{V}_A$  (fig.30).

Hieruit blijkt, dat door sterke verschillen in uitademingssnelheid van twee longdelen, behalve de reeds eerder getoonde trapsgewijze concentratiesprongen, zelfs een kuil na de eerste trap kan ontstaan. Wij hebben een dergelijk beeld wel eens bij een patiënt waargenomen, zodat deze stap zeker niet alleen hypothetisch geacht moet worden.

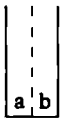
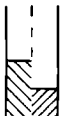





Indien in de voorgaande stappen de gezamenlijke expiratie van alle longdelen is afgelopen voordat B geheel is uitgedemd tot hetzelfde volume als A, dan kan de voorwaarde 6, te weten  $F_{AHe} = F_{BHe}$  niet ge-

handhaafd blijven. B wordt dan ververst met minder buitenlucht dan A, en bovendien heeft B dan na de uitademing (en dus ook bij het begin van de inademing) een groter volume dan A, zodat B bij de inademing met meer onververste lucht begint. Het resultaat is dat B slechter ververst wordt dan A, dat wil zeggen dat  $F_{AHe} < F_{BHe}$ .



Figuur 30  
 Stap II-5. Concentratie en flow.  $F_A = F_B$   
 Stage II-5. Concentration and flow.  $F_A = F_B$

Deze laatste aangenomen voorwaarde kunnen wij nu invoegen in de voorgaande stappen, en deze opnieuw de revue laten passeren met bij-

Expiration sequence	time in sec	$\dot{V}_A$	$\dot{V}_B$	$F_A$	$F_B$	$\dot{V}_A \cdot F_A$	$\dot{V}_B \cdot F_B$	$\Sigma \dot{V} F$	$\Sigma \dot{V}$	$\frac{\Sigma \dot{V} F}{\Sigma \dot{V}}$
	0.0	1	0.5	0	0	0	0	0	1.5	0.00
	0.3	1	0.5	0	0	0	0	0	1.5	0.00
	0.6	1	0.5	1	0	1	0	1	1.5	0.67
	1.2	1	0.5	1	2	1	1	2	1.5	1.33
	1.5	1	0.5	1	2	1	1	2	1.5	1.33
	2.1	0	0.5	1	2	0	1	1	0.5	2.00
	3.0	0	0.5	1	2	0	1	1	0.5	2.00
		$\times$ $C_A$	$\times$ $C_A$	$\times$ $F_A$	$\times$ $F_A$	$\times$ $C_A F_A$	$\times$ $C_A F_A$	$\times$ $C_A F_A$	$\times$ $C_A$	$\times$ $F_A$

Figuur 31

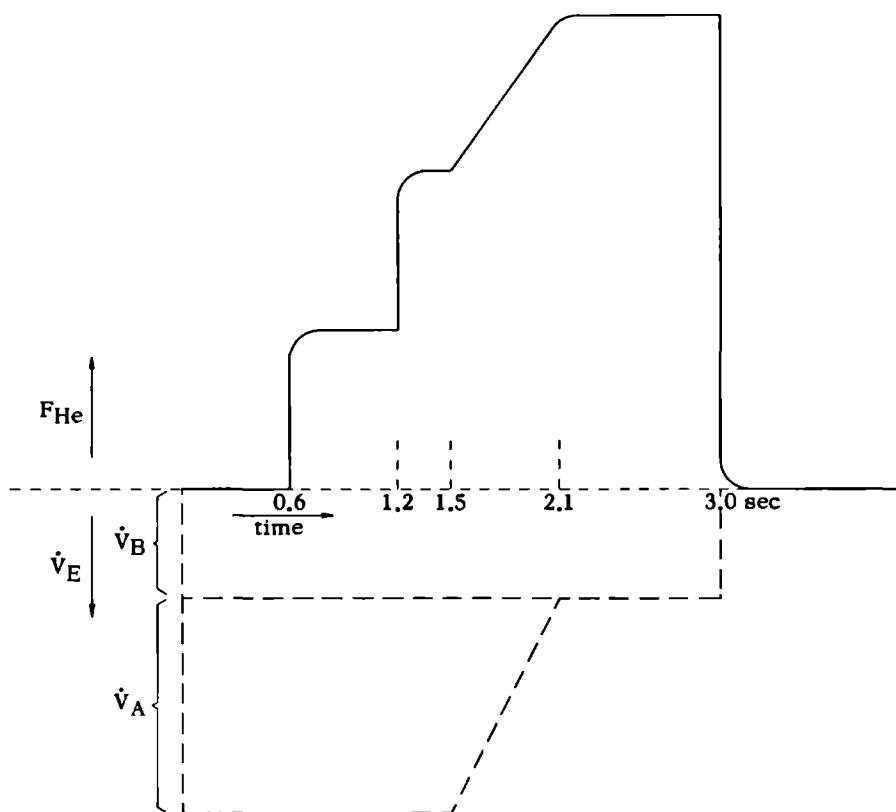
Stap II-6. Volgorde van gebeurtenissen in de long,  
waarbij de dode ruimte (zie fig.23) van A en die van B naast elkaar zijn getekend

Stage II-6. Sequence of events in the lung  
where dead spaces (see fig.23) of A and B are depicted side by side

voorbeeld  $F_B = 2 \cdot F_A$  en met  $\int \dot{V}_B < \int \dot{V}_A$ . Stap II-1 laat dan analoge rechthoekige figuren zien. Stap II-2 doet dit eveneens, alhoewel de uitademing van B eerder is afgelopen en de tweede concentratie twee keer zo hoog is als die van de eerste rechthoek. Voor stap II-3 voltrekt zich een analoge verandering.

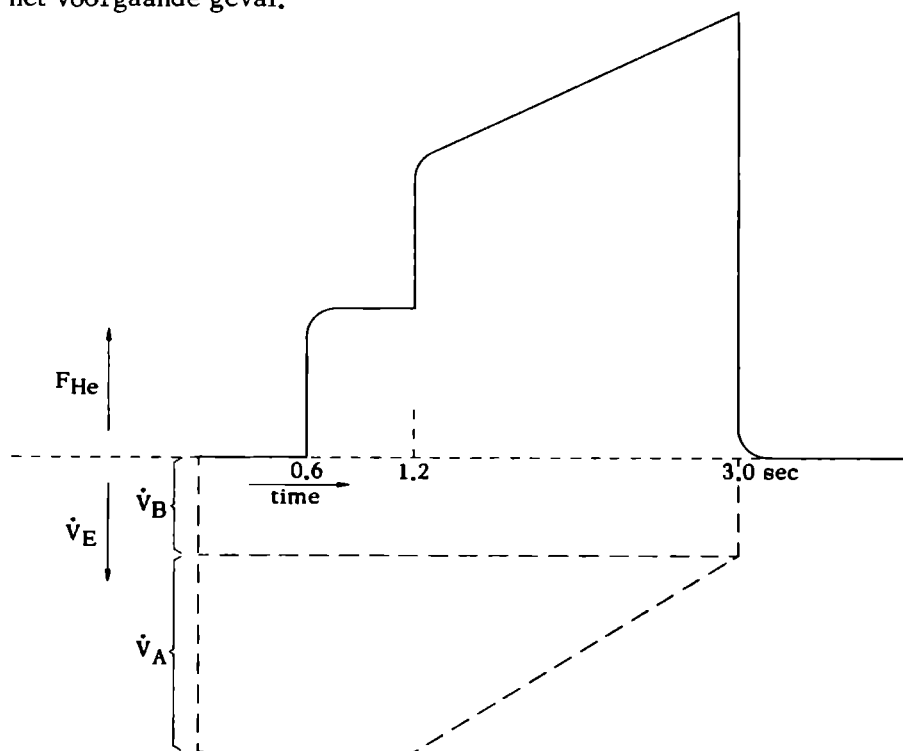
Stap II-4 met de veranderde aangenomen voorwaarden kunnen wij als een aparte stap II-6 beschrijven. Voorwaarden 1, 2, 3 en 5 blijven gehandhaafd, maar in plaats van 4 geldt dat  $\dot{V}_A$  eerst constant is en gelijk aan  $C_A$ , en daarna geleidelijk tot nul daalt;  $\dot{V}_B = 0.5 C_A$ ; en in plaats van 6 geldt:  $F_A = 0.5 F_B$  (fig.31).

De bijbehorende concentratie- en flowgrafiek is te zien in fig.32.



Figuur 32  
 Stap II-6. Concentratie en flow.  $F_A < F_B$   
 Stage II-6. Concentration and flow.  $F_A < F_B$

De volgende stap in de II-reeks is II-7 (fig.33). Deze is vergelijkbaar met de voorgaande, behalve dat de vermindering van de flow van A over een langere tijd geschiedt, hetgeen in praktijk veel meer voorkomt dan het voorgaande geval.



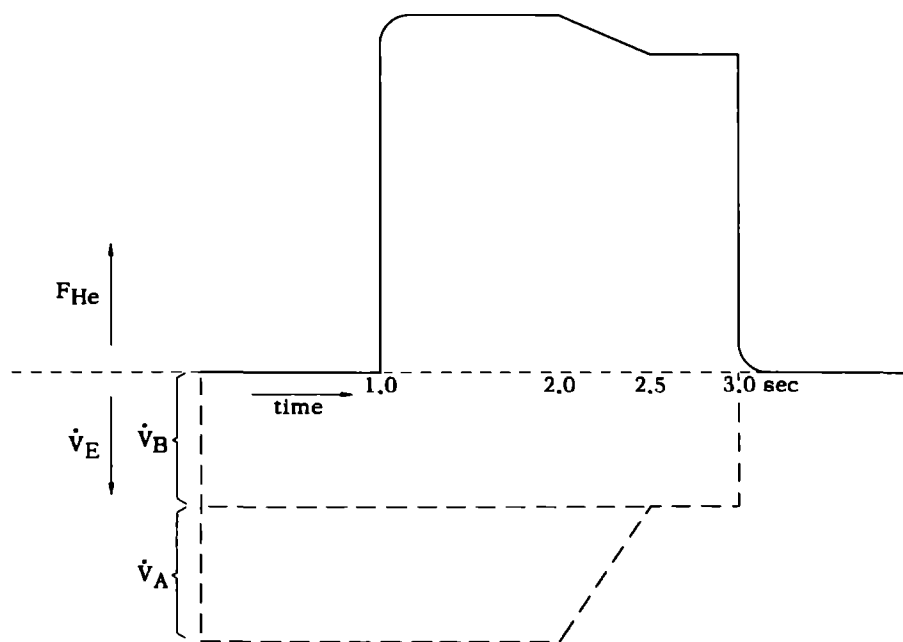
Figuur 33  
 Stap II-7. Concentratie en flow.  $F_A < F_B$   
 Stage II-7. Concentration and flow.  $F_A < F_B$

In figuur 33 kunnen wij zien dat de helling van de alveolaire fase synchroon loopt met de afname van de flow van het goed geventileerde longdeel ten opzichte van die van het slecht geventileerde. Dit laatste gaat in vivo waarschijnlijk samen met de vermindering van de *absolute* flow van de goed geventileerde gedeelten en daarmee met de vermindering van de *totale absolute* flow, zoals dit ook het geval is in fig.32.

De laatste stap in groep II, namelijk II-8 (fig.34), is een merkwaardige. In dit geval zijn alle aangenomen omstandigheden hetzelfde als in



stap II-1, behalve de voorwaarden 3, 4 en 6, omdat  $V_D$  van A gelijk is aan de  $V_D$  van B en  $V_{TA} < V_{TB}$ ,  $\dot{V}_A = \dot{V}_B$  tot  $t = 2$  sec. waarop de flow afneemt tot nul bij  $t = 2.5$  sec. (voorwaarde 4), en  $F_B = 0.8 F_A$  (voorwaarde 6). Het verminderen van  $\dot{V}_A$  zou het resultaat kunnen zijn van fibrose van de wanden van A. In deze stap zien wij een vermindering van de totale absolute flow en een plateauhelling die in een richting loopt die tegengesteld is aan die in fig.32.



Figuur 34  
 Stap II-8. Concentratie en flow,  $F_A > F_B$   
 Stage II-8. Concentration and flow,  $F_A > F_B$

#### D. DERDE MODEL

Dit model bestaat uit 5 ballonnen A, B, C, D en E, die zowel bepaalde alveolengroepen als ook de 5 longkwabben kunnen voorstellen en die door middel van 5 luchtbuizen uiteindelijk met *een* buis (die met de trachea overeenkomt) verbonden zijn. Bij gelijkmatige ventilatie ont-

staan dezelfde curven als met *een* ballon (model I), bij ongelijkmatigheid krijgen we andere resultaten.

Bijongelijke expiratieflow met *eenzelfde* concentratie in alle alveolengroepen kunnen de volgende voorwaarden aangenomen worden:

Stap III-1 (analoog met stap II-4).

1. Alle groepen hebben gelijke  $V_D$ , tevens hebben ze gelijke  $V$  bij begin- en gelijke  $V$  aan het eind van een expiratie.
2. Zij hebben allen een gelijke start bij begin der expiratie.
3. Voor ieder longdeel geldt  $V_T = 3 \cdot V_D$
4.  $\dot{V}_A = C_A$ ,  $\dot{V}_B = 0.9 C_A$ ,  $\dot{V}_C = 0.8 C_A$ ,  $\dot{V}_D = 0.7 C_A$ ,  $\dot{V}_E = 0.6 C_A$  tot dat 83% is uitgeademd, daarna neemt de  $\dot{V}$  af tot nul.
5. De totale expiratieduur is 3 seconden.
6.  $F$  is gelijk voor ieder longdeel.

Het bijbehorende tijdschema van de gebeurtenissen in de long is in tabel 1 te zien, terwijl de concentratie- en flowcurven in fig.35 weergegeven zijn.

T a b e l 1

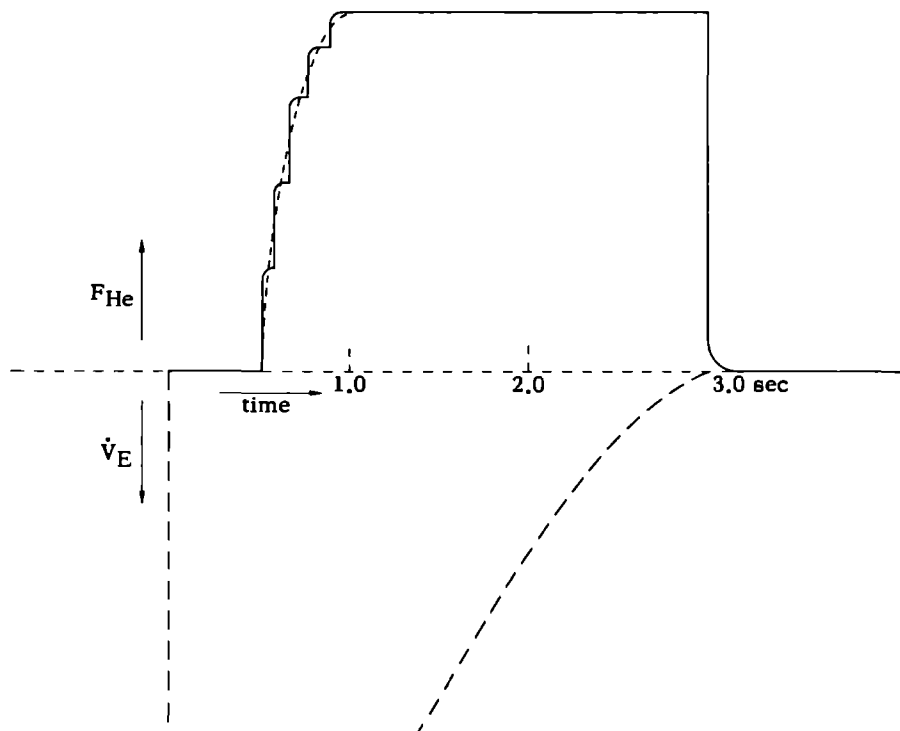
Tijdschema van gebeurtenissen in de long gedurende een expiratie  
Time table of events in the lung during an expiration

lung part	A	B	C	D	E	unit
flow	10	9	8	7	6	0.1 $C_A$
start	0	0	0	0	0	sec.
front arrival	0.52	0.57	0.64	0.74	0.86	id.
begin flow decrease	1.29	1.43	1.61	1.84	2.15	id.
finish of flow	1.80	2.01	2.26	2.58	3.00	id.

Indien bij onevenredige verdeling van de expiratiesnelheid toch lang genoeg wordt geëxpireerd totdat de langzaamst zich ledigende alveolen evenredig zijn leeggestroomd, is de verversing gelijkmatig en dus het alveolaire plateau van de  $F$  curve horizontaal, ook wanneer er veel longdelen in het spel zijn; alle alveolen behouden in dit geval ten opzichte van elkaar dezelfde concentratie.

Detrap in de  $F$ -curve is in de praktijk, bij veel longdelen, een vloeï-

ende steile lijn (stippellijn in fig.35), die abrupt begint en bovenaan geleidelijk in het alveolaire plateau overgaat.



Figuur 35

Stap III-1, Concentratie en flow.  $F_A = F_B = F_C = F_D = F_E$   
 De afgeronde vorm van de concentratiecurve is gestippeld.  
 Stage III-1. Concentration and flow.  $F_A = F_B = F_C = F_D = F_E$   
 The smoothed shape of the concentration curve is dotted.

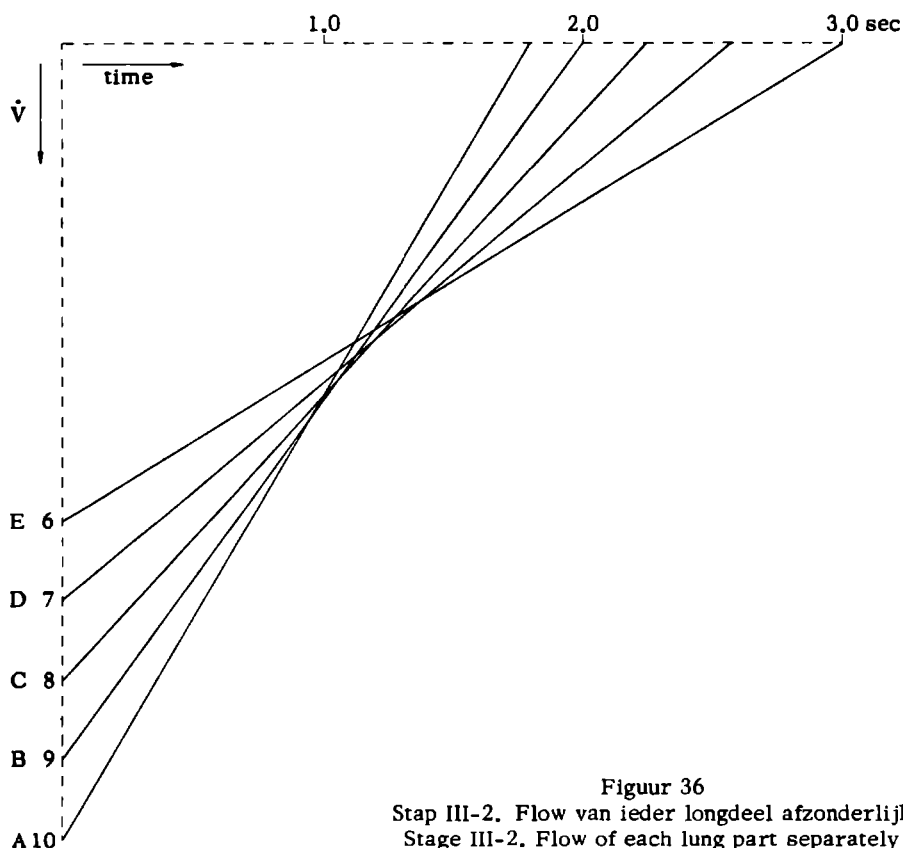
In de exponentiële fase van de F-curve worden de treden van onder naar boven breder (zie ook fig.39), doordat de verschillen in flow (zie flow in tabel 1) toenemen, en zodoende de tijden tussen de frontaankomsten toenemen (zie front arrival in tabel 1). Bovendien worden gelijktijdig de treden minder hoog, omdat de flow van de later aankomende longdelen kleiner is (zie flow in tabel 1), dan die van de eerder aankomende; dienovereenkomstig is de invloed van de later aankomende delen kleiner en de concentratiesprong minder groot. Door dit verschil in breedte en hoogte van de treden van de exponentiële fase, is de

daaruit voortkomende vloeiende lijn niet een rechte maar een kromme.

Stap III-2. Een ander tijdschema bij dezelfde aannamen (behoudens 4) als bij stap III-1 is in tabel 2 te zien.

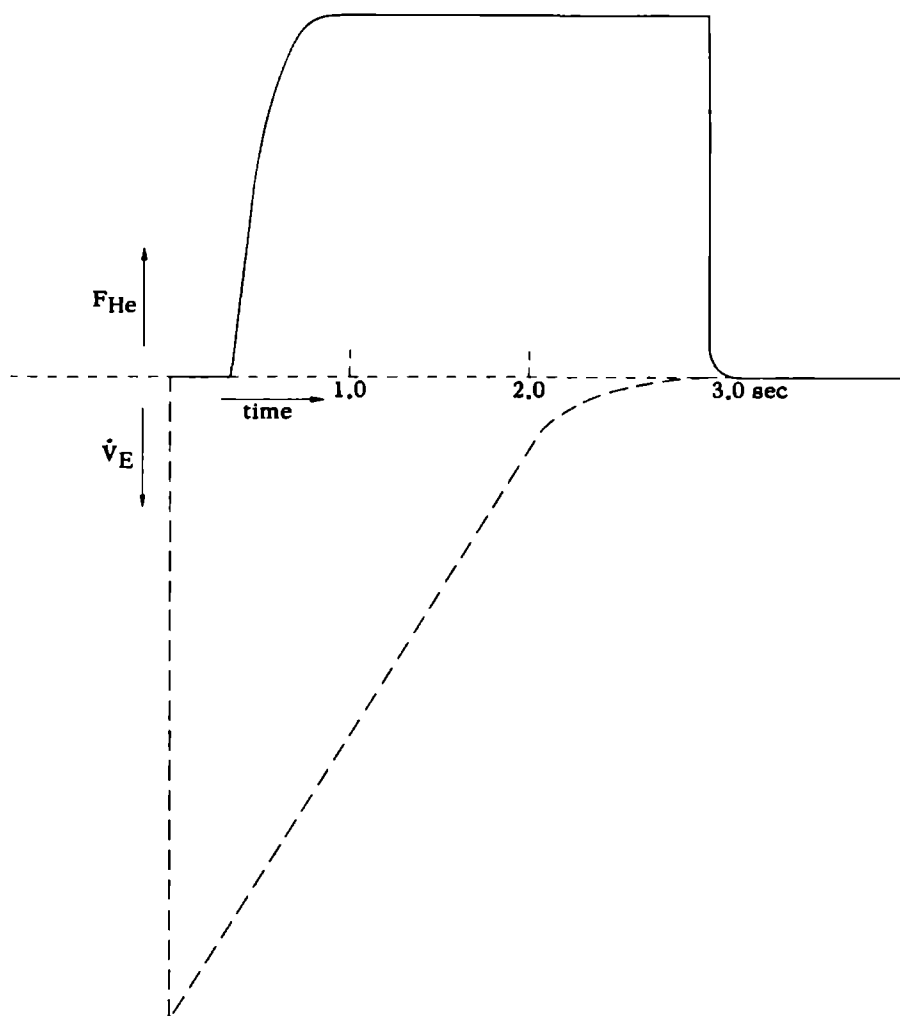
T a b e l 2  
Tijdschema van gebeurtenissen gedurende een expiratie  
Time table of events during expiration

lung part	A	B	C	D	E	unit
flow	10	9	8	7	6	0.1 C <sub>A</sub>
start and beginning of flow diminishing	0	0	0	0	0	1 sec.
front arrival	0.33	0.37	0.41	0.47	0.55	id.
finish of flow	1.80	2.00	2.25	2.57	3.00	id.



De flow-tijdcurve voor ieder longgedeelte is in fig.36 te zien.

De bijbehorende concentratie- en flowcurve van de gezamenlijke expiratie is te zien in fig.37.



Figuur 37

Stap III-2, Concentratie en flow,  $F_A = F_B = F_C = F_D = F_E$   
 Stage III-2, Concentration and flow,  $F_A = F_B = F_C = F_D = F_E$

Doordat de flow tijdens de exponentiële fase beduidend groter is dan in III-1, is hier de R beduidend kleiner. Dit komt omdat de fronten sneller aankomen, waardoor de overgangsfase steiler wordt en daar-

door de hoek hiervan met de alveolaire fase minder stomp is.

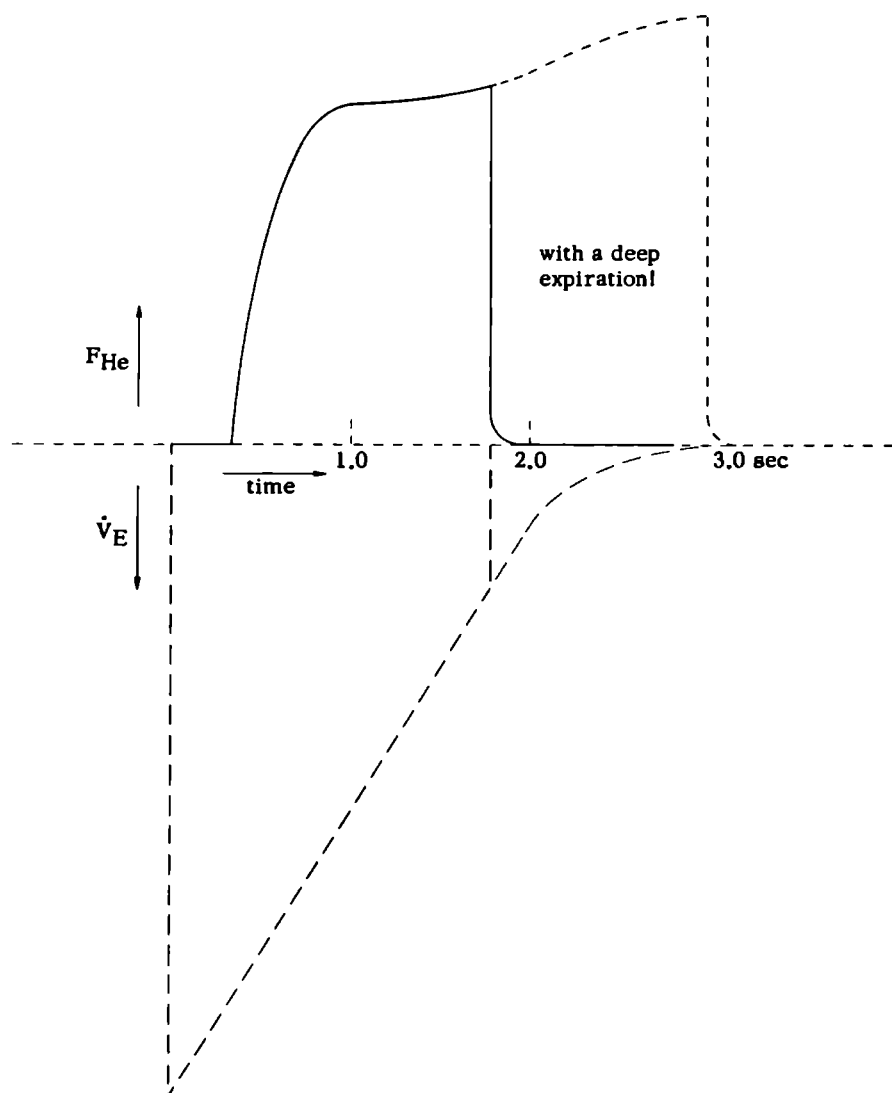
Stap III-3. Deze lijkt op stap 2, behalve dat A, B, C, D en E ongelijke concentraties uitademen, n.l. resp. 1.0, 1.2, 1.4, 1.6 en 1.8 en bovendien de uitademing halverwege onderbroken wordt door de volgende inademing; alleen bij een desgevraagde diepe expiratie (zonder voorafgaande diepe inspiratie!) toont zich de gehele curve. De concentratie en flow zijn te zien in fig.38.

Het bijna horizontale begin van het alveolaire plateau wordt veroorzaakt doordat in dit bereik van het plateau (ongeveer bij *een* seconde) volgens fig.36 op dit tijdstip de relatieve flowveranderingen klein zijn. De knik in het plateau ontstaat door het relatief steeds sneller toenemen van de invloed van de longdelen met hoger concentratie. De helling in het midden van het plateau wordt ook hier veroorzaakt door de relatieve flowafname van de goed ventilerende longdelen. Aangezien deze longdelen in een patiënt met ongelijkmatige ventilatie het grootste gedeelte van de totale flow produceren zal bij de heersende ademfrequentie de tijd voor een cyclus niet groot genoeg zijn om de stijging van het plateau zichtbaar te maken; de patiënt zal namelijk zijn ademfrequentie opvoeren om een ontoelaatbare kooldioxideophoping te voorkomen. Vandaar dat deze knik met bijbehorende helling bij diverse patiënten pas bij een *diepe* expiratie te zien is, zoals in fig.38.

### Conclusie uit model III

De  $R_E$  wordt gemeten in de exponentiële fase, die in de y-richting afhangt van de *concentratie* en in de x-richting van de *flow* ten opzichte van het geventileerde longvolume ( $\bar{V}_A/\bar{V}_A$ ). Zo zal bijvoorbeeld een vergrote gemiddelde flow de fronten sneller doen passeren en een kleinere  $R_E$  veroorzaken. De flow wordt zoveel mogelijk constant gehouden door de proefpersoon normaal rustig te laten ademen, en wel in liggende houding en zoveel mogelijk op hetzelfde moment van de dag. Zo zal ook de flow in de exponentiële fase vergroot kunnen zijn, doordat bij pathologische processen in de long de *vorm* van de flowcurve veranderd is waardoor de topgedeelten in de exponentiële fase vallen, terwijl de gemiddelde flow gedurende een hele expiratie hetzelfde is gebleven. Het

flowpatroon is voor elke persoon specifiek, maar hierop *alleen* is geen diagnose te stellen (7).



Figuur 38

Stap III-3. Concentratie en flow.  $F_A < F_B < F_C < F_D < F_E$   
 Stage III-3. Concentration and flow.  $F_A < F_B < F_C < F_D < F_E$

Wanneer de uitademingsgassen der alveolengroepen niet meer dezelfde samenstelling hebben, dan zal een later aankomend front meestal

een hogere concentratie aanwijzen, waarmee meestal een vergrote totaalflow gepaard gaat. Dit betekent dat dan de eerste fronten een lagere uitslag geven. Dit kan een vergrotende invloed op  $R_E$  hebben (zie ook K, L, M, N in fig.42). Zo zouden wij ons bij het longemphyseem bijvoorbeeld twee verschillende partiële concentraties kunnen voorstellen in twee compartimenten van de long. De flow van het goed geventileerde longdeel is groter en houdt vroeger op, terwijl de flow van het slecht geventileerde deel kleiner is en langer duurt (zie analoge model in fig.33).

## E. DIFFUSE FRONTEN

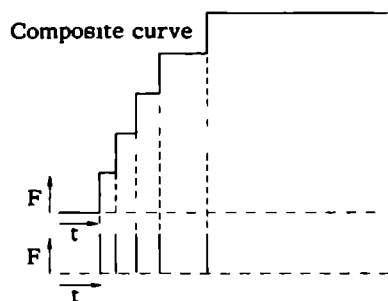
In het voorgaande hebben wij bij de constructies aangenomen, dat de fronten oneindig dun zijn. Dit zou betekenen dat een front de opening van de afzuigbuis van het gasanalyseapparaat (kataferometer, zie hoofdstuk 3) in een oneindig korte tijd zou passeren. Dit is evenwel niet het geval, want de passage duurt gem. 0.05 sec (berekend uit  $R_E - R_I$  bij normale personen), waarbij de gasconcentratie gedurende die tijd geleidelijk toeneemt. De dikte van zo'n front wordt veroorzaakt door diffusie en wervelingen. Na de fronten der goed geventileerde longen komen er in pathologische gevallen andere fronten aan. Hoe langer het duurt voordat een expiratiefront de mond bereikt heeft, hoe breder het front wordt. De laatst aangekomen fronten zijn breder dan de eerst aangekomen fronten. Dit leidt tot afgeronde vormen in de overgangsen in de exponentiële fase. Fig.39 geeft de opvatting weer van de oneindig dunne (= scherpe) fronten, terwijl men in fig.40 het resultaat ziet van aaneensluitende breder wordende fronten.

Indien er veel meer fronten zijn dan zal de curve nog vloeiender verlopen.

In werkelijkheid zal het begin van het volgende front niet precies aankomen op het zelfde moment als waarop het eind van het voorgaande front gepasseerd is, maar eerder. De fronten overlappen elkaar. Om de invloed van verschillende factoren te zien kunnen we verschillende



combinaties maken van aankomende (steeds bredere) fronten, waarvan bij allen de concentratie dusdanig met een factor wordt vermenigvuldigd, dat (ter betere onderlinge vergelijkbaarheid) *eenzelfde* alveolaire plateau wordt verkregen, waarbij het begin van het eerste front op eenzelfde tijdstip is gefixeerd (zie fig.41).

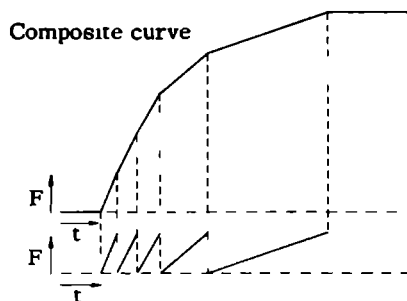


Figuur 39

Aankomst van scherpe fronten  
Bij de enkele fronten in de onderste grafiek is alleen de concentratiecurve van het front getekend.

Arrival of sharp fronts

For the individual fronts in the lower diagram only the concentration curve has been drawn.



Figuur 40

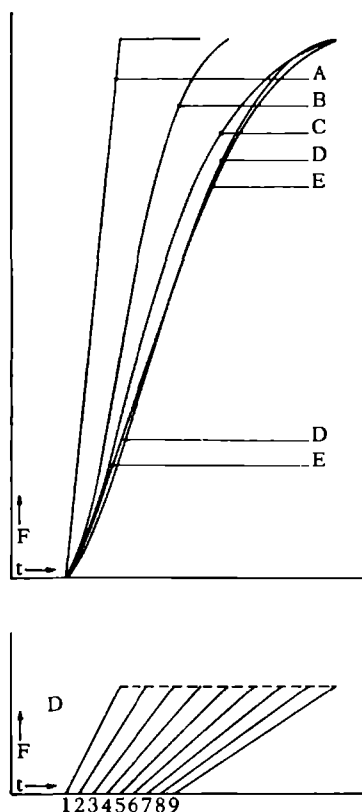
Aankomst van geleidelijk dikker wordende fronten

Bij de enkele fronten in de onderste grafiek is alleen de concentratiecurve van het front getekend.

Arrival of gradually thickening fronts  
For the individual fronts in the lower diagram only the concentration curve of the front has been drawn.

In fig.41 ziet men dat  $R_{min}$  toeneemt in de volgorde A B D E C . Hieruit kan men afleiden dat  $R_{min}$  afhankelijk is van en *toeneemt* door de navolgende omstandigheden, die in afnemende belangrijkheid zijn genoemd.

1. (A-B). De fronten komen *niet* (in plaats van *wel*) gelijktijdig aan; zie de overgang van A naar B.
2. (B-E). De fronten komen over een *grotere* tijdruimte verdeeld aan, dus de laatste fronten komen nog later aan. Dit is te zien uit de overgang van B naar E, die beiden uit vijf fronten bestaan.
3. (D-C). De fronten komen met *groter* wordende tussenpozen aan. Dit is te zien uit de overgang van D naar C.
4. (D-E). Het aantal fronten, dat in eenzelfde tijdruimte voorkomt, neemt *af*. Dit is te zien uit de overgang van D naar E.



Figuur 41

BOVEN: Somcurven met gelijk begin en met gelijke alveolaire plateauhoogte

BENEDEN: Concentratiecurven van de enkele fronten (no.s 1 t/m 9)  
met gelijke topconcentraties

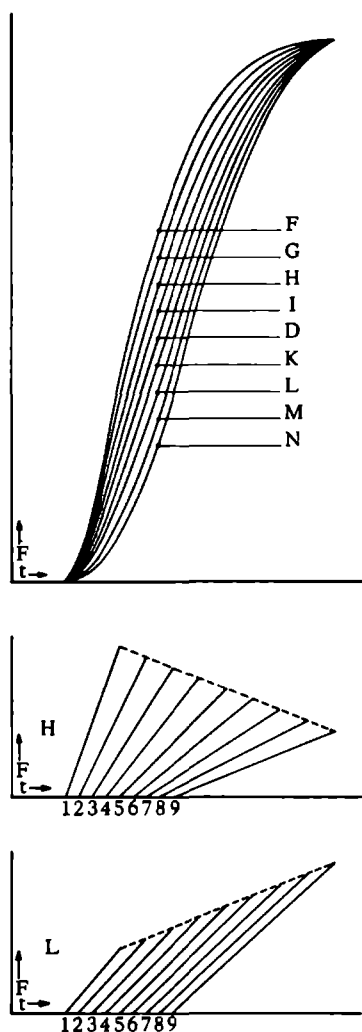
A = 1, B = 12345, C = 12345-7-9, D = 123456789, E = 1-3-5-7-9

ABOVE: Composite curves with identical beginning and identical height  
of alveolar plateau

BELOW: Concentration curves of the individual fronts (no. 1 till no. 9)  
with equal top concentrations

A = 1, B = 12345, C = 12345-7-9, D = 123456789, E = 1-3-5-7-9

In figuur 41 is de overgang van het eind van de exponentiële fase naar het horizontale alveolaire plateau abrupt, dus met een knik. Dit komt omdat de getekende fronten plotseling beginnen en abrupt eindigen. In werkelijkheid is het begin en het eind van een front *geleidelijk*, zodat ook het eind van een exponentiële fase van een somcurve in vivo geleidelijk in het alveolaire plateau overgaat. Bovendien zou een dergelijke



Figuur 42

BOVEN: FGHIDKLMN zijn concentratiecurven met identiek begin en met identieke alveolaire plateauhoogte, ontstaan uit de som van de fronten, die in concentratie (in volgorde van aankomst in de mond) resp. afnemen met 20, 15, 10, 5 % en toenemen met 0, 5, 10, 15, 20 % van die van het middelste front (no.5)

ABOVE: FGHIDKLMN are concentration curves with identical beginning and identical height of alveolar plateau, resulting from the sum of nine fronts, which (in sequence of arrival at the mouth), respectively, decrease by 20, 15, 10, 5 % or increase by 0,5, 10, 15, 20 % of the middle front (no.5)

BELOW: Concentration curves of the individual fronts of H and of L

knik (behoudens in het geval A, dat gemakkelijk te herkennen is!) *niet gemeten* worden, omdat  $R_{\min}$  dan gelijk zou zijn aan nul, ongeacht de overige vorm van de F-curve; zie hiervoor verder het volgende hoofdstuk.

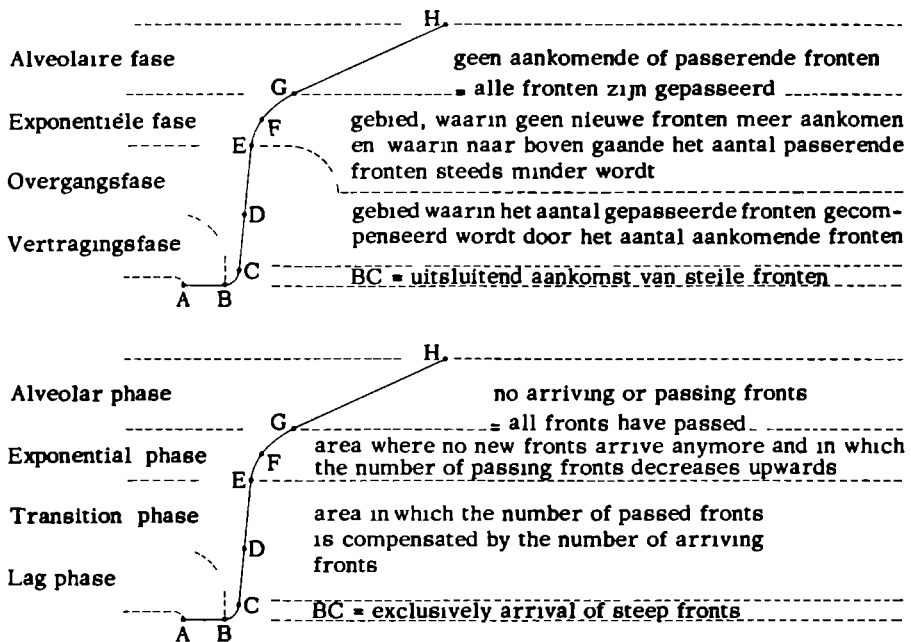
Naast het tijdstip van aankomst van (het midden van) een front is ook de "dikte" van een front van belang. Deze dikte hangt behalve van het tijdstip van aankomst af van het molecuulgewicht, van de dikte van de vloeistoflaag tegen de luchtwegwand en van de oplosbaarheid van het gas in deze vloeistof. De laatste twee factoren zijn voornamelijk voor kooldioxide van belang. Het dikteverschil ten gevolge van het verschil in diffusiesnelheid, hetgeen weer het gevolg is van verschil in molecuulgewicht, zal voor alle fronten een *constante* uitwerking hebben.

Behalve door fronttijd en door frontdikte wordt  $R_{\min}$  ook beïnvloed door de front(top)concentratie, hetgeen belangrijk is voor de interpretatie van de F-curven van diverse gassen die gelijktijdig van *een-zelfde* expiratie geregistreerd zijn. Indien de topconcentraties in volgorde van frontaankomst *toenemen* (in fig.42 in toenemende mate in de volgorde F G H I D K L M N ), dan zal de  $R_{\min}$  eveneens *toenemen*. In het tegengestelde geval zal de  $R_{\min}$  verkleind zijn.

Bij figuur 42 dient er in dit verband opgemerkt te worden, dat (behalve bij D) er geen horizontale alveolaire plateaus verwacht mogen worden. In vrijwel alle pathologische curven stijgt de plateauconcentratie tijdens een expiratie, en is meestal een vloeiende voortzetting van het einde der exponentiele fase. Bij sommige patiënten begint de inademing direct na deze fase, waardoor evenmin een horizontaal plateau ontstaan kan. De meting van de  $R_{\min}$  geschiede zodoende nooit in een knik aan het eind van de exponentiele fase.

## F. CONCLUSIE

Uit de meest voorkomende somgrafieken K L M N in fig.42, die uit een flink aantal fronten zijn opgebouwd, kunnen wij zien op welke wijze in het algemeen een expiratiecurve is samengesteld (zie fig.43 en vergelijk hiermede fig.4 en 5).



Figuur 43

Opbouw van een uitademingsconcentratiecurve

D = buigpunt of midden van de bijna rechte lijn CE

F = punt van grootste kromming

GH = kan een rechte lijn zijn en wordt veroorzaakt door geleidelijke verandering in de *onderlinge* verschillen in uitstromingssnelheid van de alveolen

System of an expiratory gas concentration curve

D = point of inflection or centre of an almost straight line CE

F = point of sharpest bend

GH = may be a straight line and is caused by gradual alteration of *relative* differences in outflow speed of the alveoli.

This curve represents a general case, the normal He curve is a special case of it.

Uit het voorgaande zijn twee zaken duidelijk geworden:

1. De overgangs- en exponentiële fasen worden door de aankomst van de fronten gevormd en geven daardoor weer, datgene wat er is gebeurd in de long vanaf het begin van de expiratie tot aan het verschijnen van de fronten in de mond. De  $R_{min}$  is een maat voor de ongelijkmatigheid van de aankomst (dus ongelijkmatigheid van flow) en de concentratie van de fronten.
2. Het chronologisch hieraan gekoppelde alveolaire plateau, voor zover

aanwezig, geeft dan alle gebeurtenissen in de long aan, die plaats vinden nadat de fronten zijn verschenen. De plateauhelling is een maat voor de ongelijkmatigheid van het leegstromen (veranderingen in de onderlinge flowverhoudingen) van de alveolen na de exponentiële fase.

Er zijn dus vier principieel verschillende oorzaken voor een grotere  $R_{\min}$  aan te wijzen:

1. Het voorkomen van holten (fig.7), centraler gelegen dan de alveolen, zoals b.v. bij emphyseem.
2. Het steeds later na elkaar aankomen van de fronten.
3. Het steeds dikker (diffuser) worden van de na elkaar aankomende fronten. De verschillen 2 en 3 zijn sterker, naarmate de geboorte van de fronten verder van de mond af geschiedt.
4. De toename van de front(top)concentraties (zie fig.42, geval L).

## HOOFDSTUK 3

### METHODE

#### A. APPARATUUR VOOR HET PRODUCEREN VAN CURVEN

Proefpersonen en patiënten werden gemeten in liggende houding met het hoofd 20 cm hoger door een kussen. De persoon ademde *of* lucht *of* een speciaal mengsel van 25 % helium, 21 % zuurstof en 54 % stikstof door een rubber mondstuk en een ademkraan, waardoor het in te ademen gas kon worden gekozen. Het heliummengsel werd geademd in en uit een gesloten-systeem-spirometer met circulatiepomp, CO<sub>2</sub>-absorber en zuurstofstabilisator (Pulmotest, Godart, De Bilt (U)). Ingeademde en uitgeademde CO<sub>2</sub>- en He-concentraties werden geanalyseerd met de snelle Godart-Kataferometer, die dicht bij het mondstuk het gasmonster continu aanzuigt, en geregistreerd met eendriekanalen-recorder He4T (Hellige) waarmede tegelijk de tijd (in seconden), flow en volume door middel van een Pneumotachograaf met Integrator (Godart) werden opgetekend voor controle. Het waterdampgehalte werd op het verzadigingsniveau bij constante temperatuur gehouden.

De registraties zijn volgens de opgaven van de fabriek lineair, wat bevestigd werd door ijking met CO<sub>2</sub>- en He-mengsels. Practisch geen nulpuntsdrift is aanwezig. Flowongevoeligheid werd verkregen, niet door een kataferometer te gebruiken met de doorgezogen flow dwars op de meetdraden, zoals deze door Visser (52) en Greve (21) is beschreven, maar door in de transducer de hoofdflow ongehinderd te laten passeren, terwijl een gedeelte via een spleet de meetdraden in de lengterichting passeert. Het monsternemen geschiedt met constante snelheid van 6,3 ml per seconde. De kataferometer heeft een kleine responsietijd van 0,09 sec. voor 95% uitslag. De recorder heeft een vlakke karakteristiek tot 100 perioden per seconde. Door deze factoren is de verkregen curve dus betrouwbaar.

Er werd ongeveer *een* minuut niet geregistreerd totdat de persoon rustig adem haalde. Dan werden telkens 5 curven geregistreerd van de CO<sub>2</sub>-concentraties gedurende luchtademing en van de He-concentraties

gedurende het *uitwassen* van de He.

De ervaring leert, dat de patiënten geheel op hun gemak zijn gedurende deze registrering. Zelfs twee kleine meisjes van vijf jaar werden op deze manier zonder moeite gemeten.

Men moet er op letten, dat noch een expiratie gedurende welke de patiënt slikt of de adem een ogenblik inhoudt, noch de volgende ademteug gebruikt worden voor de bepaling van de  $R_{CO_2}$ , omdat deze dan sterk verkleind wordt (zie fig.74).

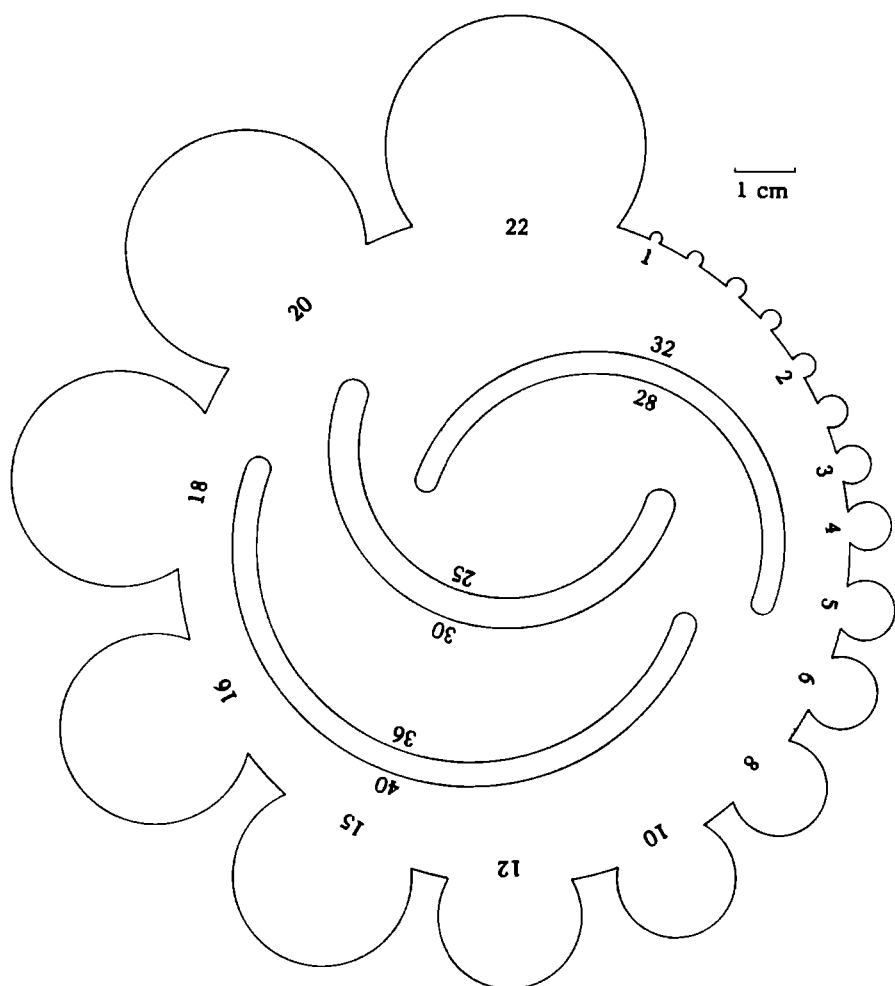
De proefpersoon moet in liggende toestand worden gemeten, omdat anders storende golvingen in de concentraties optreden. Deze golvingen zijn als cardiogene oscillaties beschreven door Langer c.s. (30) en door Fowler en Read (19,20). Zij vonden dat in liggende houding deze oscillaties sterk verminderden, hetgeen in overeenstemming is met het feit dat de  $R_E$ -meting practisch geen last hiervan heeft, indien de proefpersoon of patiënt liggend wordt gemeten.

## B. METHODEN EN HULPMATERIAAL VOOR HET OPMETEN VAN DE $R_{MIN}$

$R_{min}$  is snel te bepalen, door gebruik te maken van een ondoorzichtige tekenmal (fig.44), of door middel van zelf gemaakte transparante schablonen (fig.45, 46).

De tekenmal bestaat uit een aantal schijven van verschillende radius en wel 0,5 mm kleiner dan er op vermeld staat. Deze schijven worden zo geplaatst, dat de grootst mogelijke schijf past in de maximale kromming van de exponentiële fase van de curve. Vlak voor het moment van aanliggen van tekenmal en scherpste kromming moet zich hiertussen een smal licht recorderpapiergedeelte bevinden, dat door beide genoemde grenzen concentrisch moet worden afgegrensd. Het is gebleken, dat tekenmal Standardgraph no. 310 DIN 250 G (fig.44) gemakkelijk werkt. Door de geringe variatie in  $R_1$  behoeft deze meting slechts sporadisch gedaan te worden. Soms treedt een knik (met  $R_{min} = 0$ ) in een curve op; zo'n knik wordt verwaarloosd. Indien twee of meer knikken optreden in een curve, dan moet daarvoor in de plaats een vloei-

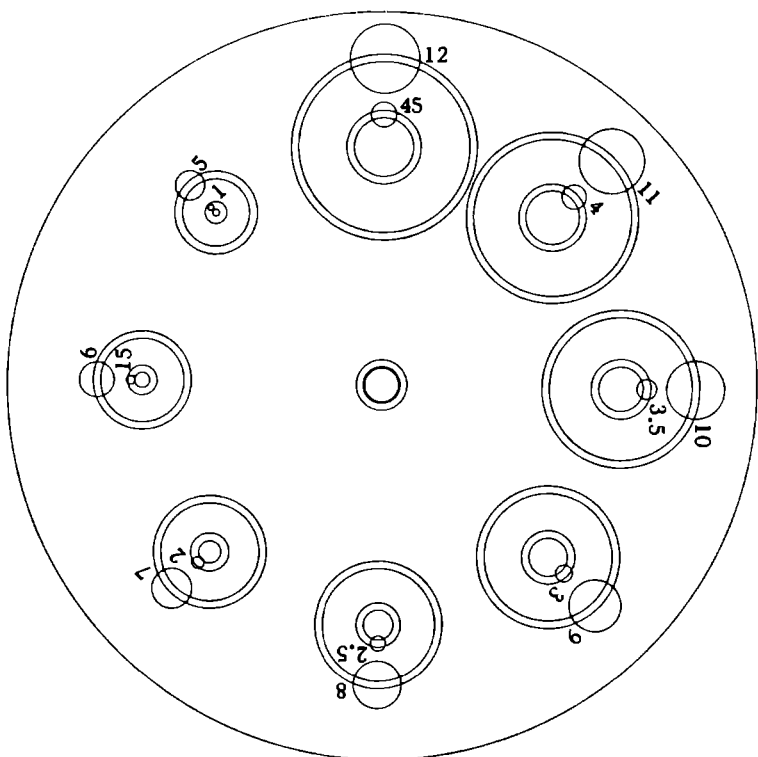




Figuur 44  
Tekenmal  
Curved ruler

ende kromme gedacht worden, die evenwel niet nauwkeurig te definiëren is. De bijbehorende  $R_{\min}$  is dan een benadering.

Een transparant schabloon bestaat uit spiraalsgewijs gerangschikte gebieden (fig.45 en 46), die ieder bestaan uit twee concentrische cirkelbogen met een lengte van 45 graden en een straal van 0,5 mm groter, respectievelijk kleiner dan de aangegeven waarde. Een groot aantal kromtestralen is met *een* schabloon weer te geven. Door

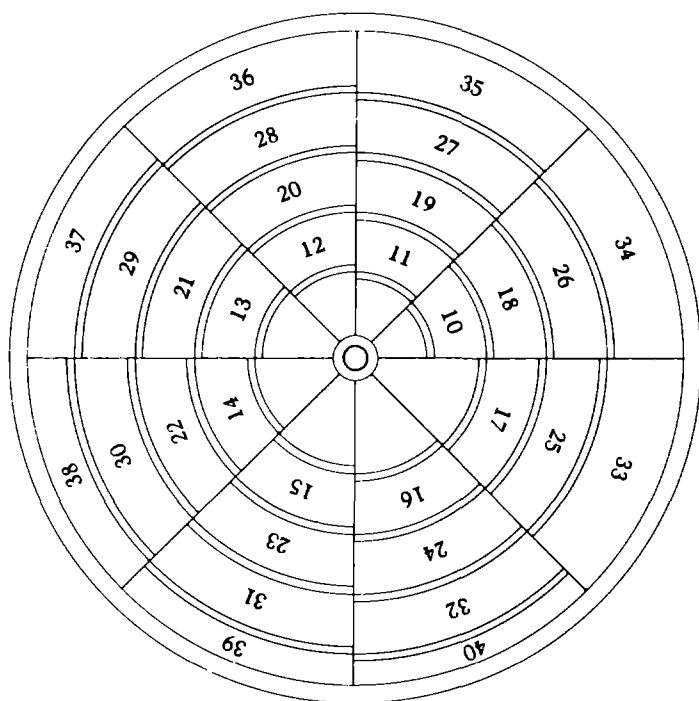


Figuur 45

Transparent voor kromteschalen van 1 mm tot en met 12 mm,  
ongeveer op ware grootte  
Transparent for radii from 1 mm up to and including 12 mm, about real size

draaien en schuiven van een dergelijk schabloon probeert men eerst het curvegedeelte met de sterkste kromming te vangen tussen beide concentrische bogen, waarbij de sterkste kromming moet liggen in het midden van beide grenslijnen die de 45 graden markeren. Wanneer het centrale gedeelte (met de sterkste kromming) op het oog nauwkeurig evenwijdig loopt met de beide schablooncirkelbogen leest men de bijbehorende waarde af in mm.

Alle schablonen werden beproefd op getekende curven van eenvoudige e-functies (b.v. fig.51 zonder halve cirkelbogen) en gaven hierbij steeds de exact berekende waarden van  $R_{\min}$ .



Figuur 46  
 Transparant voor kromtestralen van 10 mm tot en met 40 mm,  
 ongeveer op ware grootte  
 Transparent for radii from 10 mm up to and including 40 mm, about real size

### C. $R_{\text{MIN}}$ -VARIATIE DOOR VERSCHIL IN HULPMATERIAAL EN WAARNEMER

Om een vraagstelling te beantwoorden moet men metingen aan een groot aantal personen doen, maar om een oriënterende *indruk* (b.v. over de orde van grootte van de variatie) te verkrijgen kan men met metingen aan telkens *een* persoon volstaan, indien het aannemelijk is dat de metingen aan andere personen analoge uitkomsten zullen geven; dit geldt voor de hierna volgende vraagstellingen.

De eerste vraag is hoe reproduceerbaar de kromtestraal kan worden

gemeten met de methoden, die wij beschreven hebben. Hiertoe werd *eenzelfde* papierstrook meermalen opnieuw met mal en schabloon opgemeten (tabel 3) door verschillende personen en op verschillende dagen. Hierdoor worden alleen gemiddelden verkregen en physiologische variaties van de gemeten proefpersoon zijn uitgesloten. De papierstrook bevat de geregistreerde kooldioxidecurven van 20 opeenvolgende ademdeugen van een normaal proefpersoon (RVM, die daarna ook waarnemer is), bij een constante recordersnelheid (25 mm per sec.). Hiervan werd de  $R_E$  gemeten.

T a b l e 3

Gemiddelden en doorsnee gemiddelden van  $R_E$  in seconden, gemeten op verschillende data met verschillende hulpmiddelen door verschillende waarnemers, van 20 verschillende achter elkaar geregistreerde kooldioxide-expiratiecurven van *een* persoon  
 Averages and mean of averages of  $R_E$  in seconds, measured at different dates with different curved rulers by different observers, for 20 CO<sub>2</sub> expiration curves from one record of one person

Day no. Observer	1	2	3	4	5	mean of ave- rages	SD*
Untransparent template (fig.44)							
EVK	0.508	0.512	0.514	0.514	0.514	0.5124	0.0026
RVM	0.520	0.526	0.522	0.522	0.524	0.5228	0.0023
JD	0.540	0.562	0.516	0.506	0.510	0.5268	0.0237
Transparent template (fig.45 and 46)							
EVK	0.530	0.520	0.522	0.520	0.518	0.5220	0.0047
RVM	0.538	0.534	0.524	0.524	0.524	0.5288	0.0067
JD	0.546	0.532	0.526	0.532	0.534	0.5340	0.0065

\* SD = standard deviation

Men ziet in tabel 3, dat op verschillende dagen door een waarnemer niet precies hetzelfde resultaat wordt verkregen, maar deze verschillen zijn bij geroutineerde waarnemers zo klein, dat men ze voor kli-

nisch gebruik mag verwaarlozen. Het is aannemelijk, dat voor andere expiratiecurvende resultaten analoog zullen zijn. Verder zien wij, dat waar de significante verschillen tussen de waarnemers onderling en tussen de gebruikte hulpmiddelen aangetoond kunnen worden, deze verschillen zo klein zijn, dat zij eveneens te verwaarlozen zijn. De maximale variatie in meetresultaat is enkele honderdste seconden groot. Gezien deze mogelijkheid van variatie worden de kromtestralen in tien-den van seconden afgerond. Het zal later blijken dat de verschillen tussen pathologisch en normaal *veel* groter zijn.

De waarnemers kunnen ieder met een constante meetafwijking ten opzichte van de tekenmal werken, b.v. doordat hun blikrichting scheef ten opzichte van de mal staat. Het constante verschil ( $= \Delta_{\text{observer}}$ ), evenals de halve mm die de tekenmal kleiner is dan er op aangegeven staat, wordt geëlimineerd doordat  $R_E$  en  $R_I$  worden gemeten en van elkaar afgetrokken waarbij  $(R_E - \Delta_{\text{observer}} - 0.5 \text{ mm}) - (R_I - \Delta_{\text{observer}} - 0.5 \text{ mm}) = R_E - R_I$ . Zodoende kan de minimum kromtestraal gemakkelijk herhaaldelijk door verschillende waarnemers worden gemeten met een voldoende praktische reproduceerbaarheid.

Om de verschillen tussen de metende onderzoekers zo klein mogelijk te maken moet men uitgaan van een standaard voorbeeld uit de praktijk waarop men kan oefenen en kan controleren of de meetmethode dezelfde resultaten oplevert.

#### D. $R_{\text{MIN}}$ -VARIATIE DOOR PHYSIOLOGISCHE OORZAKEN IN DE GEMETEN PERSOON

De volgende vraag die rijst is, hoe sterk de curven van ademteug tot ademteug verschillen door *physiologische* oorzaken in de gemeten proefpersoon. Deze fluctuatie veroorzaakt een SD, die dus niet het gevolg is van een variatie in de uitkomst van de meting van eenzelfde curve. Hiertoe werden bij een gezond 25 jarig meisje (AM) 90 opeenvolgende ademteugen opgetekend en gemeten. De gemiddelde  $R_E$  bedroeg 0.362 sec. met een SD van 0.054. In de praktijk worden bij pa-

tiënten vijf opeenvolgende ademdeugen geregistreerd en de  $R_{\min}$  metingen van deze registraties worden gemiddeld, hetgeen vanzelfsprekend de nauwkeurigheid vergroot. Het gemiddelde van  $R_I$  is 0.243 sec, met een SD van 0.023. Het gemiddelde van  $(R_E - R_I) = 0.118$  sec met een SD van 0.056 sec.

T a b l e 4

Herhaalde bepalingen van  $RCO_2$ , met een tussenpoos van een uur, van een normaal persoon op twee verschillende dagen

Repeated determinations of  $RCO_2$  (with an interval of an hour) of a normal person on two different days

Date	22-8-1962			Date	28-11-1962		
No. of record	$R_E$	$R_I$	$R_E - R_I$	No. of record	$R_E$	$R_I$	$R_E - R_I$
640	0.50	0.20	0.30	778	0.45	0.25	0.20
	0.35	0.20	0.15		0.50	0.30	0.20
	0.35	0.20	0.15		0.35	0.30	0.05
	0.25	0.20	0.05		0.35	0.30	0.05
641	0.45	0.20	0.25	779	0.35	0.30	0.05
	0.50	0.15	0.35		0.45	0.30	0.15
	0.30	0.15	0.15		0.45	0.30	0.15
	0.45	0.15	0.30		0.45	0.30	0.15
644	0.30	0.20	0.10	780	0.45	0.30	0.15
	0.40	0.15	0.25		0.40	0.30	0.10
	0.35	0.25	0.10		0.40	0.30	0.10
	0.35	0.20	0.15		0.40	0.30	0.10
648	0.40	0.25	0.15	781	0.35	0.30	0.05
	0.35	0.20	0.15		0.45	0.30	0.15
	0.35	0.20	0.15		0.50	0.30	0.20
	0.40	0.20	0.20		0.50	0.30	0.20
	0.35	0.20	0.15		0.45	0.30	0.15
Mean	0.377	0.194	0.183	Mean	0.426	0.297	0.129
SD	0.069	0.030	0.081	SD	0.052	0.011	0.054

n (number of observations) = 17

n = 19

De volgende vraag is, hoe sterk de curven op verschillende tijden onderling kunnen verschillen door physiologische oorzaken. Hiertoe werd dezelfde proefpersoon (AM) vier keer met een tussenpoos van een

uur gemeten, waarna dit op een andere dag herhaald werd (tabel 4); bovendien werd ze op een aantal dagen gemeten, die over het gehele jaar (van 29-11-1961 tot en met 28-11-1962) verspreid lagen (tabel 5). De tabellen laten zien, dat er voor proefpersoon AM geen systematische verschillen werden gevonden tussen de metingen (en hun spreidingen) verricht op verschillende uren van een dag, of tussen metingen verricht op twee willekeurige dagen.

T a b l e 5  
Herhaalde  $RCO_2$ -bepalingen gedurende een jaar  
van een gezond proefpersoon  
Repeated  $RCO_2$  determinations of a healthy person during a year

No. of record	$R_E$	$R_I$	$R_E - R_I$	No. of record	$R_E$	$R_I$	$R_E - R_I$
362	0.35	0.10	0.25	502	0.35	0.20	0.15
	0.30	0.10	0.20		0.40	0.25	0.15
	0.20	0.10	0.10		0.45	0.25	0.20
	0.15	0.10	0.05		0.35	0.25	0.10
403	0.35	0.10	0.25	593	0.40	0.25	0.15
	0.40	0.15	0.25		0.40	0.20	0.20
	0.40	0.15	0.25		0.50	0.25	0.25
	0.45	0.10	0.35		0.40	0.25	0.15
433	0.40	0.20	0.20	640	0.45	0.20	0.25
	0.40	0.15	0.25		0.50	0.20	0.30
	0.40	0.15	0.25		0.35	0.20	0.15
	0.30	0.10	0.20		0.35	0.20	0.15
440	0.45	0.15	0.30	778	0.25	0.20	0.05
	0.35	0.20	0.15		0.45	0.25	0.20
	0.35	0.25	0.10		0.50	0.30	0.20
	0.40	0.25	0.15		0.35	0.30	0.05
455	0.40	0.20	0.20		0.35	0.30	0.05
	0.30	0.30	0.00		0.35	0.30	0.05
	0.40	0.25	0.15	Mean $R_E$ = 0.372 with SD = 0.071 Mean $R_I$ = 0.200 with SD = 0.063 Mean $R_E - R_I$ = 0.172 with SD = 0.078			
	0.35	0.25	0.10				
473	0.35	0.20	0.15				
	0.40	0.15	0.25				
	0.35	0.20	0.15				
	0.35	0.20	0.15				
	0.30	0.15	0.15				

Een aan voorgaande vragen gekoppelde vraag is, hoe sterk de R en

in het bijzonder hoe sterk  $R_{CO_2}$  van een gezonde en van patiënten varieert in vergelijking tot andere longfunctiewaarden van dezelfde persoon op hetzelfde tijdstip. Tabel 6 geeft meetresultaten, die hierop betrekking hebben.

T a b e l 6

Herhaalde bepalingen van  $R_{CO_2}$  en andere longfunctiewaarden in een gezond persoon en in vijf patiënten  
Repeated determinations of  $R_{CO_2}$  and other lung function data in one normal subject and in five patients

Person	AM	LL	RVG	JT	JL	JS
Diagnose	norm	asth	emph	emph	corp	cyan
$R_{CO_2}$ mean	0.1	0.3	0.7	1.7	1.8	2.5
of .... consequent breaths	90	76	7	121	85	120
$R_{CO_2}$ SD <sub>5</sub> /mean %	21*	12	6	4	6	2
$R_{CO_2}$ mean over .... months	0.2 3	0.3 6	0.7 1	1.8 22	1.6 22	2.1 26
$R_{CO_2}$ SD <sub>1</sub> /mean %	37*	39	10	6	15	23 <sup>x</sup>
FEVC SD <sub>1</sub> /mean %	1	28	10	15	6	10
FEV <sub>1</sub> SD <sub>1</sub> /mean %	1	39	13	11	14	12
FEV <sub>1</sub> /FEVC SD <sub>1</sub> /mean %	2	28	15	17	11	8

norm = normaal, asth = asthma, emph = emphyseem, corp = cor pulmonale bij een emphyseem, cyan = emphyseem met sterke hypoxaemie

SD<sub>5</sub> = standaard afwijking van het gemiddelde van vijf opeenvolgende ademteugen

SD<sub>1</sub> = standaard afwijking van de uitkomst van een dag

\* = door de lage waarde van  $R_{CO_2}$  voor gezonden is een 'gepoolde' lage absolute SD een grote 'relatieve SD' (variatiecoefficient)

x = veroorzaakt door de toenemende ernst van de ziekte

FEVC = vitale capaciteit tijdens zo snel mogelijke uitademing

FEV<sub>1</sub> = de maximale hoeveelheid lucht die in een seconde ineens kan worden uitgeademd (= 'eenseconde capaciteit')

norm = normal, asth = asthma bronchiale, emph = emphysema pulmonum, corp = cor pulmonale with emphysema, cyan = emphysema with strong hypoxaemia

SD<sub>5</sub> = standard error of the mean of five breaths

SD<sub>1</sub> = standard deviation of the result of one day

\* = through the low value of  $R_{CO_2}$  for normals, a low absolute pooled SD is a great relative SD

x = caused by the deterioration of the disease

FEVC = forced expiratory vital capacity

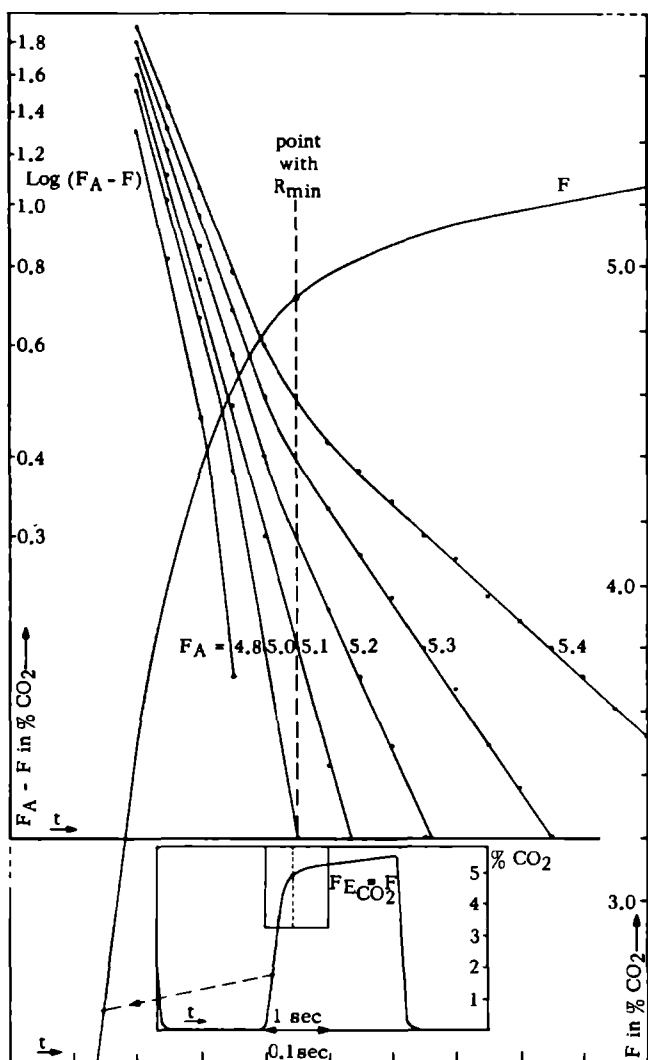
FEV<sub>1</sub> = forced expiratory capacity in one second



Tabel 6 illustreert dat de  $R_{\min}$ -waarde in pathologische gevallen ongeveer even variabel is als bij andere longfunctiemetingen voor de onderzochte personen.

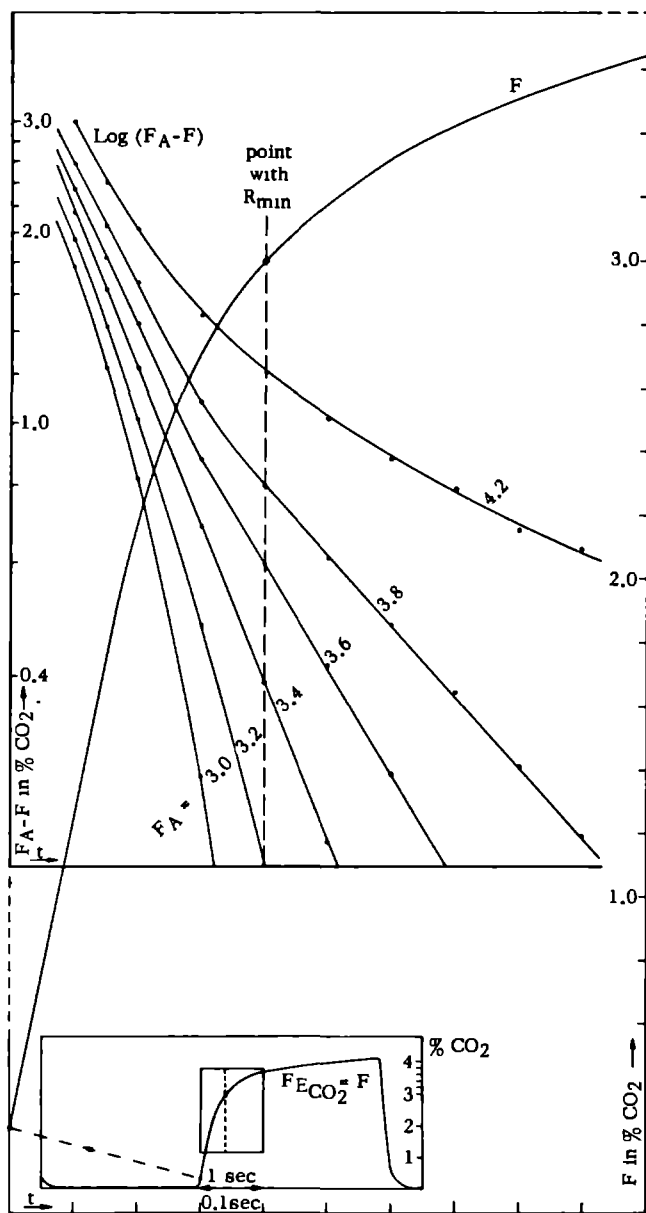
#### E. CORRELATIE TUSSEN $\log (F_A - F)$ EN $t$

Wij kunnen ons afvragen of vergelijkingen (2.1) en (2.2) toepasselijk zijn op de geregistreerde curven. Op grond van vergelijkingen (2.4) en (2.7) kan dit gecontroleerd worden door  $\log (F_A - F)$  tegen  $t$  uit te zetten. Dit is gedaan in fig. 47, 48 en 49 voor verschillende waarden van  $F_A \text{ CO}_2$ , die aangegeven zijn in de bijschriften van de grafieken. In fig. 47, die een willekeurige kooldioxide-expiratiecurve van een gezond persoon in rust weergeeft, zijn de vergelijkingen (2.4) en (2.7) geldig in de omgeving van het punt waar de kromtestraal minimaal is en indien  $F_A = 5.1 \% \text{ CO}_2$ . In fig. 48, die de expiratiecurve laat zien van een patiënt met asthma bronchiale, zijn deze vergelijkingen in dezelfde omgeving geldig indien  $F_A = 3.4 \% \text{ CO}_2$ . In fig. 49 is hetzelfde waar met  $F_A = 8.2 \% \text{ CO}_2$  in een patiënt met emphysema pulmonum. Zodoende zal, voor ieder geval apart, deze bewerking van de curvegegevens leiden tot een alveolaire partiële gasspanning, die een reële waarde heeft. Dit zijn asymptotische waarden, waarbij wij moeten bedenken dat vergelijking (2.4) als een bijzonder geval van (2.5) is te beschouwen. Beter zou zijn geweest om vergelijking (2.5) en (2.8) toe te passen, maar de lijn die bij de laatste vergelijking past zou per computer uitgerekend moeten worden. Het bovenstaande wijst er dus op, dat het theoretische model zeer goed aansluit bij situaties zoals deze zich in de praktijk voordoen.



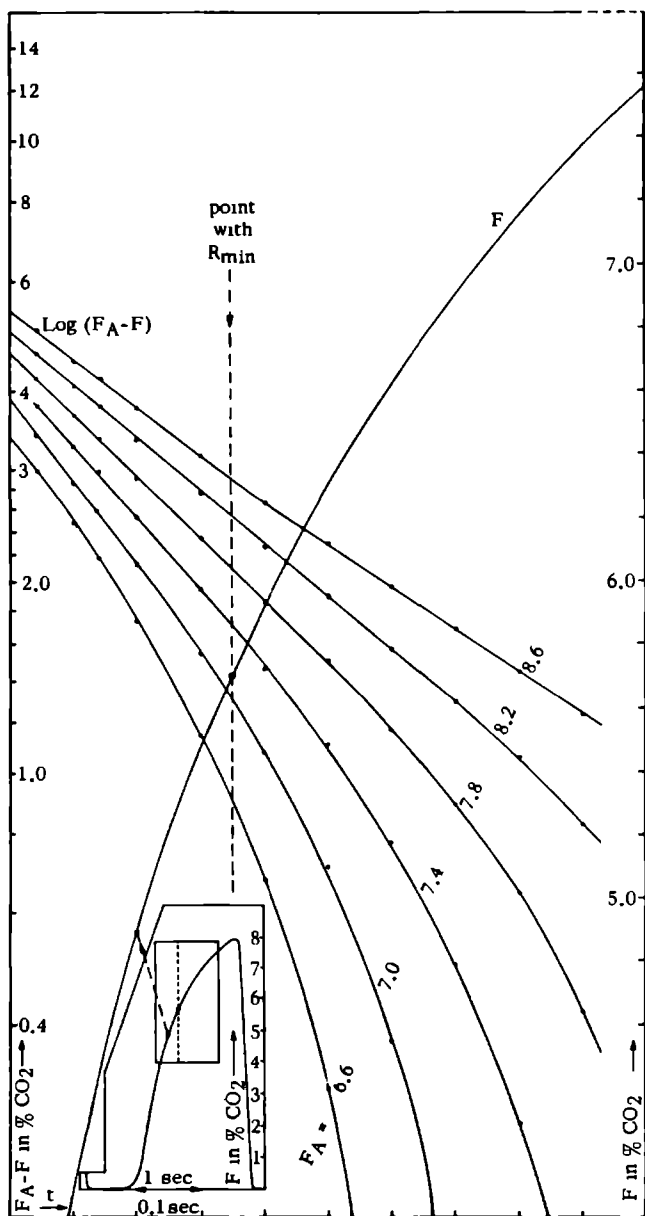
Figuur 47

Kooldioxide-expiratiecurve en de tien keer vergrote exponentiele fase van deze curve, benevens bijbehorende  $\log (F_A - F)$  grafieken van een normaal persoon  
Carbon dioxide curves and its exponential phase enlarged ten times together with corresponding  $\log (F_A - F)$  lines of a normal person



Figuur 48

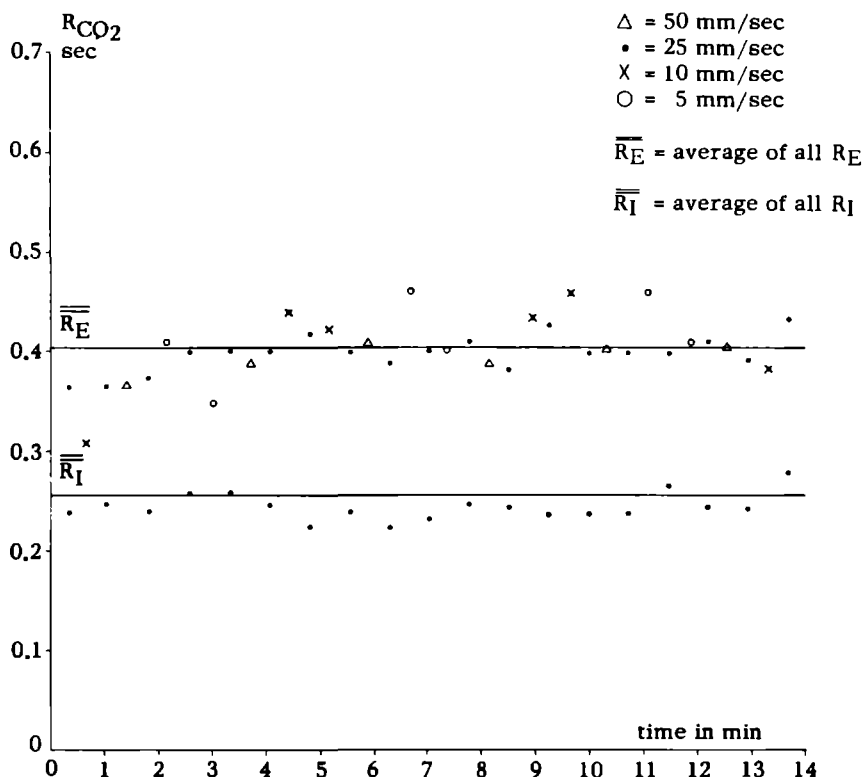
CO<sub>2</sub>-expiratiecurve en de tien keer vergrote exponentiele fase van deze curve, benevens bijbehorende  $\log (F_A - F)$  grafieken van een patient met asthma  
 CO<sub>2</sub> expiration curve and its exponential phase enlarged ten times together with corresponding  $\log (F_A - F)$  lines of a patient with asthma



Figuur 49

CO<sub>2</sub>-expiratiecurve en de tien keer vergrote exponentiele fase van deze curve, benevens bijbehorende log (FA-F) grafieken van een patient met longemphyseem  
 CO<sub>2</sub> expiration curve and its exponential phase enlarged ten times together with corresponding log (FA-F) lines of a patient with pulmonary emphysema

# F. $R_{\text{MIN}}$ -VARIATIE DOOR VERSCHILLENDE RECORDERSNELHEID



Figuur 50

$R_E$  en  $R_I$  (in sec) van een gezond persoon (RVM),  
 opgenomen met verschillende recordersnelheid (in mm/sec)  
 $R_E$  and  $R_I$  (in sec) of a healthy person (RVM) with different recorder speeds  
 (in mm/sec)

Wanneer vergelijkingen (2.1), (2.2), (2.4) en (2.5) toepasbaar zijn, dat wil zeggen wanneer er een exponentieel verloop aanwezig is, moet de minimum kromtestraal, indien deze in *lengte-eenheden* wordt uitgedrukt, evenredig met de recordersnelheid toenemen (in fig.51, de derde curve drie keer) en indien deze in *tijdseenheden* wordt weergegeven, onafhankelijk zijn van de recordersnelheid, zodat de  $R_{\text{min}}$  in seconden moet worden weergegeven (zie vergelijkingen (2.2), (2.12) en (2.17)). Om dit na te gaan zijn in fig.50 en in tabel 7 deze waarden bij vier recordersnelheden uitgezet.

T a b e l 7

$R_E$  en  $R_I$  bij verschillende recordersnelheden,  
waarbij de gemiddelde  $RCO_2$  is berekend uit vijf ademteugen  
van een normaal persoon (RVM)

$R_E$  and  $R_I$  with different recorder speed

The mean  $RCO_2$  has been taken from five successive breaths  
of a normal subject (RVM).

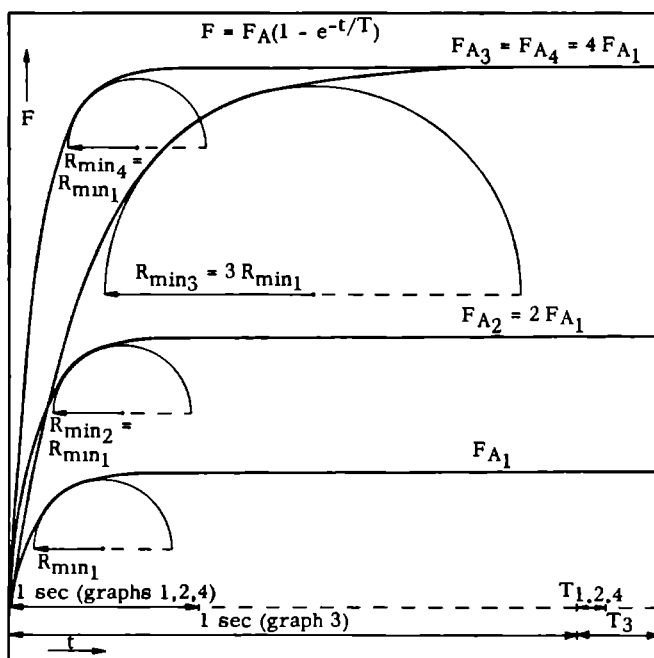
$R_{min}$	$v_{recorder}$ in mm/sec	mean $RCO_2$ in sec	standard deviation of the mean R	difference with the average mean R	difference in % of average mean R	n of obs.
$R_E$	50	0.3947	0.0059	- 0.0087	- 2.2 %	30
$R_E$	25	0.3918	0.0026	- 0.0116	- 2.8 %	95
$R_E$	10	0.4105	0.0117	+0.0071	+ 1.8 %	30
$R_E$	5	0.4167	0.0135	+0.0133	+ 3.3 %	30
average mean		0.4034				
$R_I$	50	0.2533	0.0044	- 0.0031	- 1.2 %	30
$R_I$	25	0.2434	0.0027	- 0.0130	- 5.1 %	95
$R_I$	10	0.2483	0.0017	- 0.0081	- 3.2 %	30
$R_I$	5	0.2807	0.0078	+0.0243	+ 9.5 %	30
average mean		0.2564				
$R_E - R_I$	50	0.1400	0.0052	- 0.0080	- 5.4 %	30
$R_E - R_I$	25	0.1484	0.0036	+0.0004	+ 0.3 %	95
$R_E - R_I$	10	0.1622	0.0115	+0.0142	+ 9.6 %	30
$R_E - R_I$	5	0.1413	0.0139	- 0.0067	- 4.5 %	30
average mean		0.1480				

Uit de kolom van de  $R_E$  "difference with the average mean" blijkt dat het quotient  $R_E/v_{rec}$  (beide in mm uitgedrukt) en dat  $R_E$  (in sec uitgedrukt) praktisch onafhankelijk van de recordersnelheid is. Voor de  $R_I$  geldt hetzelfde; voor zover er een afwijking optreedt (zoals bij  $v = 5$  mm/sec) kan dit veroorzaakt worden, doordat de gemeten kromming bij lage recordersnelheid zeer klein is en minder gemakkelijk te meten. Bij patiënten met meestal grotere  $R_E$  heeft de  $R_I$  weinig in-

vloed op de waarde van de  $R_{\min} (= R_E - R_1)$ . In de praktijk kan men een recordersnelheid van 10 mm per seconde gebruiken. Een toename van 150% in recordersnelheid geeft bij deze laatste proef slechts een afname van 9.3 % in de  $R_{CO_2}$ .

#### G. $R_{\min}$ -VARIATIE DOOR VERSCHIL IN RECORDERUITSLAG

Een belangrijk voordeel van het gebruik van de minimum kromtestraal volgt uit het feit dat zijn dimensie die van de x-as van de registratiedat wil zeggen die van de tijd is; deze radius is onafhankelijk van de hoogte van de curve indien deze exponentieel is met een rechtlijnig plateau (zie bijvoorbeeld fig.51).



Figuur 51

Minimum kromtestraal van exponentiele curven  
bij verschillende grootte van recordersnelheid en recordergevoeligheid;

$T$  is de parameter van de vergelijkingen 2.3, 2.7 en 2.12.

Minimum radius of curvature of exponential portion of curves;  
with different recorder velocity and recorder gain

$T$  is the parameter of equations 2.3, 2.7 en 2.12.

Dit is niet zo bij sommige andere parameters die gebruikt worden bij de vaststelling van ongelijkmatige ventilatie, zoals (blz. 92, 93) de helling volgens Greve (21) van het alveolaire plateau, die sterk toeneemt als de versterking van de recorder vergroot wordt (fig.62).

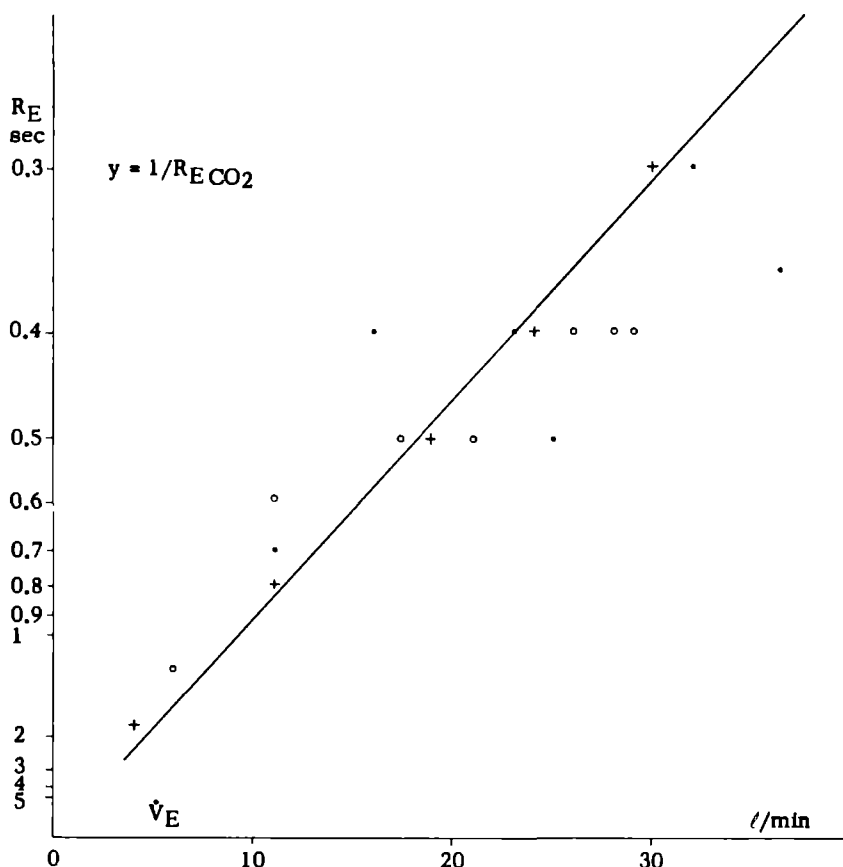
Deze eigenschap van een exponentiële curve kunnen wij ook gebruiken om na te gaan of vergelijkingen (1.1), (1.2), (1.4) en (1.5) toepasbaar zijn op de concentratiecurven. Hiertoe werden  $F_{CO_2}$ -metingen gedaan bij een gezond proefpersoon, terwijl de recordergevoeligheid naar willekeur veranderd werd over een achttvoudig bereik.

Hierbij bleek dat bij vergroten van de recordergevoeligheid (en dus ook van de recorderuitslag) met 100% de  $R_I$  constant blijft, terwijl de  $R_E$  bij deze persoon slechts met 18% toeneemt. Indien men de variatie, door hoogteverschil in curves, te groot acht, moet men  $R_E$  registreren op een hoogte van 2,5 cm, of de  $R_E$  omrekenen op deze standaard-hoogte.

#### H. $R_{MIN}$ -VARIATIE DOOR VERSCHIL IN UITADEMINGSFLOW

Een geheel ander probleem is de variatie van  $R_{min}$  bij diverse adem-snelheden. Hierbij wordt de recorder-snelheid constant (10 mm/sec) gehouden, terwijl de liggende proefpersoon met telkens een andere (constante) flow uit- of inademt. Hiertoe moest een zo rustig mogelijk ademhalend persoon (RVM), na vijf rustige ademhalingen, eensklaps zijn ademsnelheid, die voor hem te zien was op een pneumotachograaf, op een constante waarde instellen en houden. Evenzo werd telkens na vijf rustige ademteugen, opeens de inademingssnelheid constant gemaakt en gehouden. Behoudens de gewone variaties in  $R_E$ , die reeds gevonden zijn bij de  $R_E$ -meting tijdens het regelmatig rustig en ontspannen ademen van een proefpersoon, treden bij deze metingen extra variaties op, doordat de proefpersoon zich telkens moet inspannen en zijn adem moet reguleren. Hierbij kan bijvoorbeeld de diepte van de voorgaande in- of uitademing een rol spelen. Bij de proeven bleek, dat er enigszins een reciprook verband bestaat tussen uitademingssnelheid  $\dot{V}$  en de bijbeho-





Figuur 52

Het reciproke verband tussen uitademingssnelheid en  $R_E$  van dezelfde gezonde persoon (RVM)

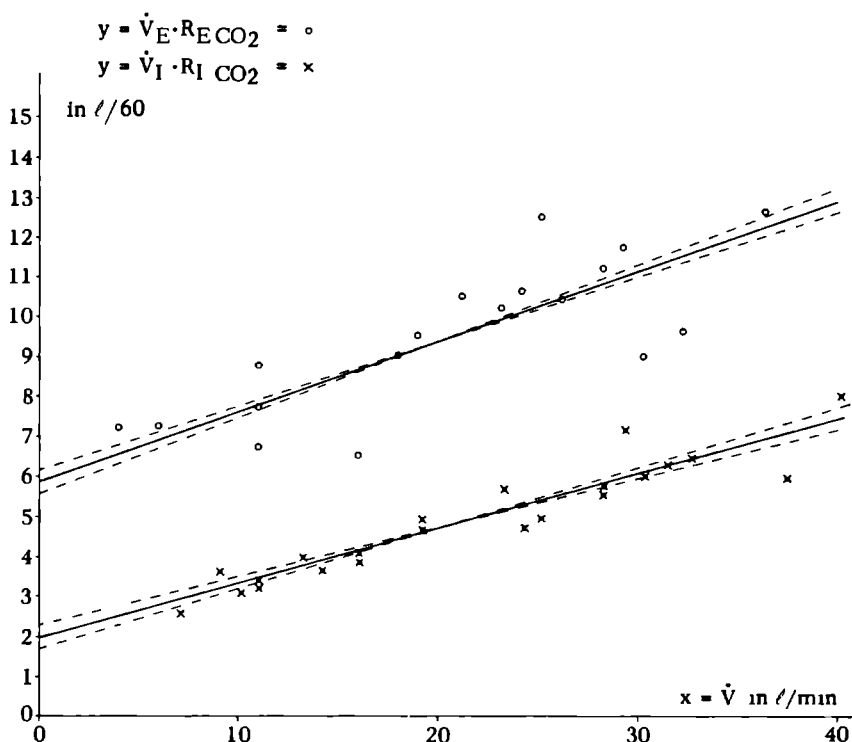
+ = eerste vijf waarnemingen, · = midden groep, o = laatste groep

Reciprocal relation between speed of expiration and  $R_E$  in the same healthy subject (RVM)

+ = first five observations, · = middle group, o = last group

rende  $R_{\min}$  (zie fig.52). Maar de individuele punten van fig.52 laten zien dat de lineaire verhouding niet helemaal opgaat, d.w.z., dat de waarden bij hogere  $\dot{V}$  afbuigen. Dat blijkt ook doordat het product van  $\dot{V}_E$  en  $R_E$  en ook van  $\dot{V}_I$  en  $R_I$  niet constant is, maar toeneemt met hogere  $\dot{V}$ , hetgeen in fig.53 te zien is.

Misschien is een toename van  $\dot{V} \cdot R_{\min}$  bij toenemende  $\dot{V}$  toe te schrijven aan een andere flow-verdeling.



Figuur 53

Toename van  $\dot{V} \cdot R$  met groter wordende  $\dot{V}$  in een gezond persoon (RVM)  
 Regressielijnen zijn gestippeld. Op de minder steile lijn is de functie  $y = m_y \cdot x + q_y$   
 en op de steilere lijn is de functie  $x = m_x \cdot y + q_x$  toepasselijk.  
 De getrokken orthogonale regressielijn is toepasselijk indien  $x$  en  $y$  even nauwkeurig  
 bepaald zijn. Indien  $y = m \cdot x + q$ , dan is  $\overline{mE} = 0.176 \pm 0.027 \text{ sec (SE, } n = 18)$ ,  $\overline{mI} =$   
 $0.137 \pm 0.015 \text{ sec (SE, } n = 22)$ .

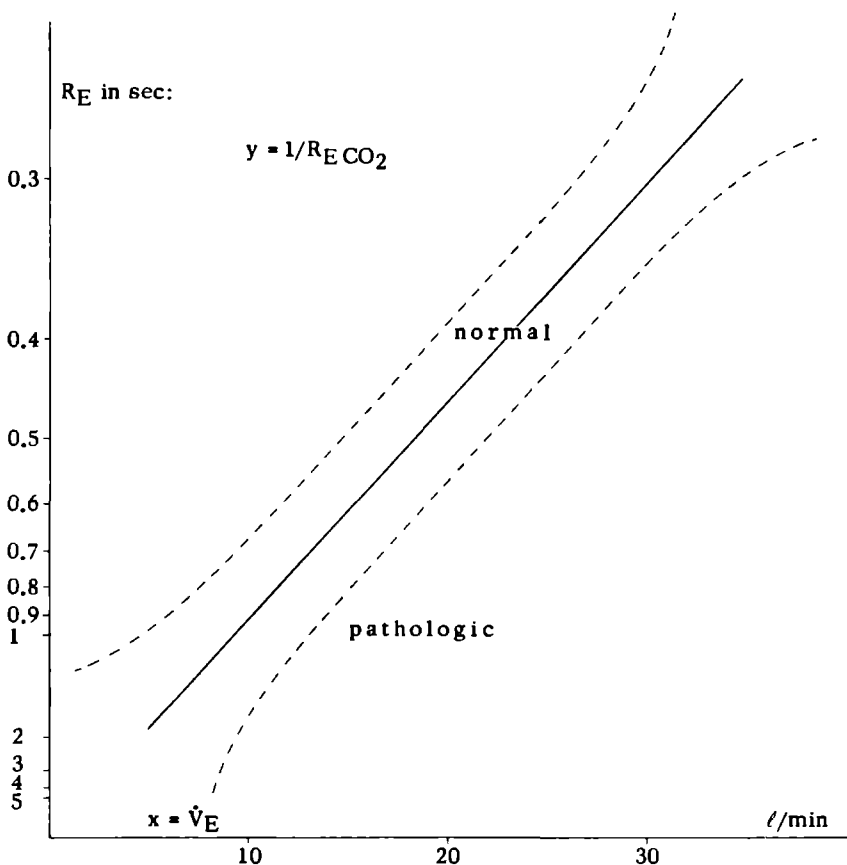
Increase of  $\dot{V} \cdot R$  with increasing  $\dot{V}$  of a healthy subject (RVM)

Regression lines are broken. To the less steep line function  $y = m_y \cdot y + q_y$  and to  
 the steeper line function  $x = m_x \cdot y + q_x$  is applicable.

The solid line is valid if the determinations of  $x$  and  $y$  are of equal accuracy.  
 If  $y = m \cdot x + q$ , then  $\overline{mE} = 0.176 \pm 0.027 \text{ sec (SE, } n = 18)$ ,  $\overline{mI} = 0.137 \pm 0.015 \text{ sec}$   
 (SE,  $n = 22$ ).

Omdat uit figuur 52 blijkt dat voor een bepaald proefpersoon een min  
 of meer constante verhouding bestaat tussen  $\dot{V}_E$  en  $R_E$ , kan voor deze  
 proefpersoon voor de gemiddelde flow de  $R_E$  geschat worden, maar er  
 zijn individuele verschillen in de positie van de lijn in fig.52, hetgeen  
 in fig.54 schematisch is weergegeven.

Deze figuur is een band van normale waarden voor normale volwas-



Figuur 54

Gebieden van individuele variatie van de normale curve  
en van de pathologische curven, die het verband aangeven  
tussen de reciproke kromtestraal en de flow

Range of individual variation of normal values and of pathological values  
in the relation between the reciprocal minimum radius of curvature and the flow

senen.

Daarom kunnen bij dezelfde  $R_E$  van persoon tot persoon verschillende flows aanwezig zijn, waarbij bekend is dat deze flows afhankelijk zijn van de grootte van de persoon, omdat grotere mensen grotere ademvolumina en daarmee ook grotere flows hebben. Omgekeerd kan men bij verschillende proefpersonen bij verschillende  $R_E$  dezelfde flow krijgen.

In bepaalde pathologische gevallen zal een patiënt in vergelijking met

een normaal persoon bij dezelfde flow een *sterk* afwijkende  $R_E$  vertonen, met name zal een enkele patiënt ook bij een grote flow een grote  $R_E$  hebben, wat betekent dat de curve van pathologische gevallen in fig.54 laag zal liggen, omdat dan een grote  $R_E$  zelfs bij grote flow voorkomt, hetgeen normaliter alleen bij kleine flow voorkomt. Vanwege deze spreiding in het produkt van  $\dot{V}_E \cdot R_E$  zijn individuele voorspellingen van de ene factor *uit de andere* noch bij normalen en nog veel minder bij pathologische gevallen mogelijk.

## HOOFDSTUK 4

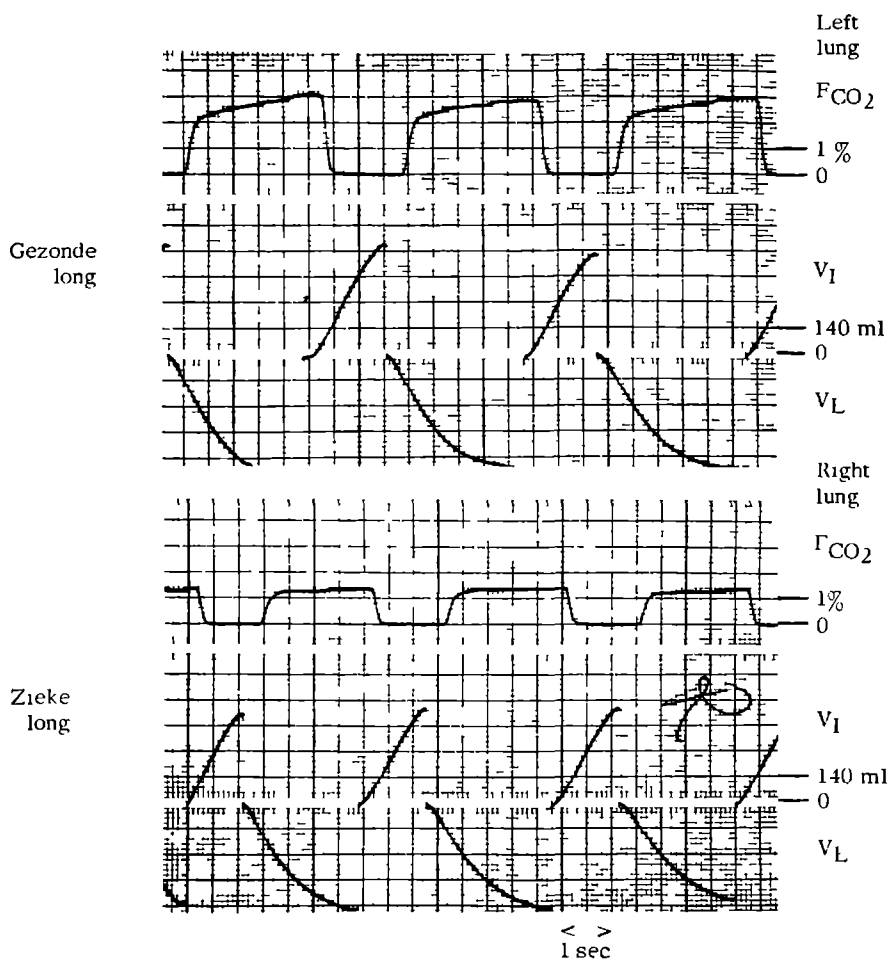
### RESULTATEN

#### A. FRONTVORM BIJ GEZONDEN

Het eerste resultaat van de bepaling van  $R_{\min}$  is, dat men de dikte van een front (als een plat schijfje uitgeademd door de trachea) kan uitrekenen, waarvan de afmetingen in lengterichting worden bepaald door diffusie in die richting (zie blz. 26), door diffusie in radiale richting (blz. 27) en het oplossen van het gas in de wandvloeistoflaag (blz. 27), en door wervelingen in bijvoorbeeld het strottenhoofd. Bij een ademfrequentie van 12 per minuut (10) en dus een ongeveer uitademingsduur van 2,5 sec en bij uitademingsvolume van 500 ml (10) is de flow, onder veronderstelling van een constante uitademingsstroom, 200 ml per sec. Het front passeert de opening van de afzuigbuis van de kataferometer in circa 0.05 sec (zie blz. 54), waarin dus 10 ml passeert. In de adembuis met een diameter van 2.5 cm zijn deze 10 ml over 1.6 cm uitgestrekt. Men moet daarbij bedenken, dat op de weg van de longlucht uit de trachea, door het strottenhoofd, keel- en mondholte, dit oorspronkelijk nog dunnere front door wervelingen intussen dikker geworden is. Op grond van deze overweging zou in de trachea met een doorsnede van gemiddeld 1.8 cm, onder dezelfde omstandigheden als in de monsterbuis (na vervorming door wervelingen), de bijbehorende frontdikte 3.9 cm zijn, maar feitelijk moet deze dikte in de toestand *voor* deze vervorming minder zijn, hoewel een kwantitatieve opgave niet mogelijk is.

#### B. BEWIJS VOOR DE THEORIE OVER HET ONTSTAAN VAN DE PATHOLOGISCHE HELLING VAN HET ALVEOLAIRE PLATEAU

Als tweede resultaat is een reeks metingen te beschouwen, die ge-



Figuur 55

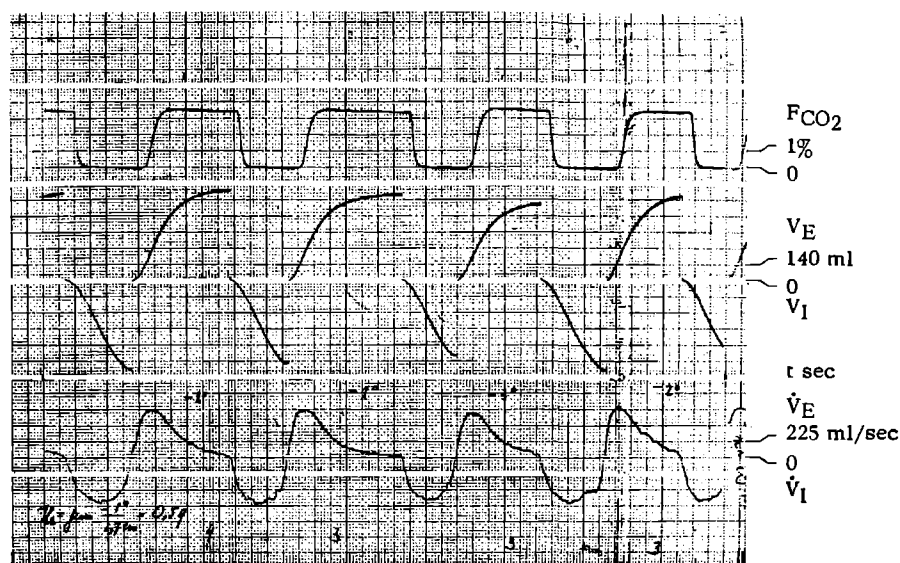
Doorlopende optekening van  $FCO_2$  en  $V$  van een normale linkerlong (boven) en van een rechterlong (beneden) met arteria pulmonalis obstructie. De linker- en rechterlong van dezelfde persoon zijn na elkaar onderzocht, waarbij  $V$  iets voorijlt op  $FCO_2$ .

Continuous recording of  $FCO_2$  (with time lag) and  $V$  of a normal left lung (above) and of a right lung (below) with obstruction of the arteria pulmonalis. The left and right lung of the same person are separately examined one after the other.

daan zijn om te bewijzen dat de pathologische helling van het alveolaire plateau (= afwijken van horizontaal bij He en meestal sterkere hel-

ling dan normaal bij  $\text{CO}_2$ ) ontstaat door de *verandering* van het relatieve aandeel van de longdelen in de totale flow. Deze metingen werden gedaan bij een patiënt die een chronische (carcinogene) eenzijdige afsluiting van de rechter longarterie had.

De bronchspirometrie met gescheiden optekening van de  $\text{CO}_2$ -curve van de beide longen (fig.55) laat zien, dat de goed doorbloede en goed geventileerde linker long een  $\text{CO}_2$ -uitademingscurve met een hogere  $\text{CO}_2$ -concentratie vertoont dan de minder doorbloede long. Volgens Severinghaus c.s. (43) en Swenson c.s. (48) wordt bij afsluiting van *een* hoofdtak van de longarterie in de desbetreffende long ook de ventilatie verkleind, waarschijnlijk door bronchoconstrictie ten gevolge van afname van de  $\text{F}_{\text{CO}_2}$ . Wanneer men bedenkt dat de rechter long normalerwijs een iets hogere ventilatie vertoont dan de linker, dan zou bij inspectie van fig.55 voor zo'n afname van de ventilatie aan de zieke kant wel een aanwijzing bestaan.



Figuur 56

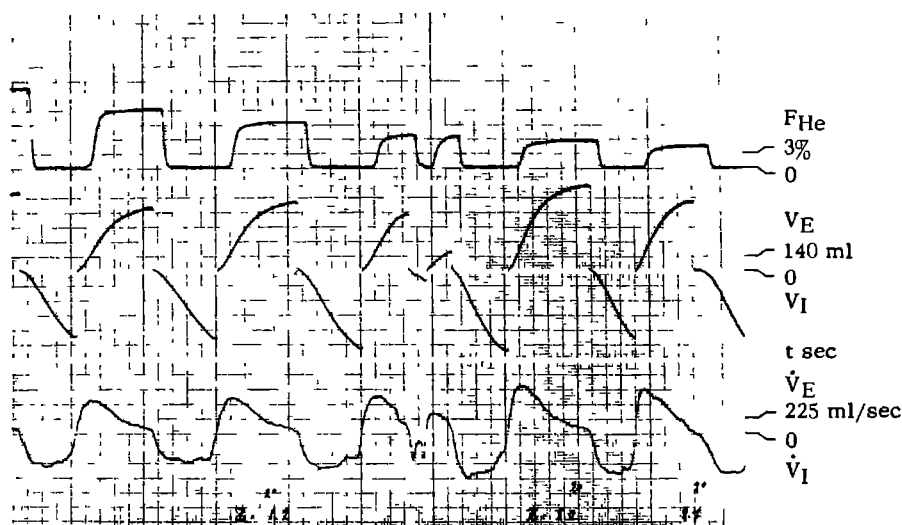
Doorlopende gelijktijdige optekening van  $\text{F}_{\text{CO}_2}$ ,  $V$  en  $\dot{V}$  van beide longen van fig.55 samen, met een negatieve helling van het  $\text{CO}_2$ -plateau

Het volume en de flow zijn met minder vertraging geregistreerd dan  $\text{F}_{\text{CO}_2}$ .

Continuous simultaneous recording of  $\text{F}_{\text{CO}_2}$ ,  $V$  and  $\dot{V}$  of both lungs of fig.55 together showing a negative slope of the  $\text{CO}_2$  plateau

Volume and flow are recorded with less time lag than  $\text{F}_{\text{CO}_2}$ .

Het is uit figuur 55 duidelijk dat de expiratiecurven van beide longen een positieve helling vertonen. In fig.56 is de expiratiecurve voor de gemengde uitademingslucht uit beide longen weergegeven, waaruit duidelijk een negatieve helling blijkt. De verklaring hiervoor is, dat de lucht van beide longen weliswaar ongeveer tegelijkertijd verschijnt (te concluderen uit de kleine kromtestraal), maar dat de lucht vanuit de gezonde long eerder uitgeademd is dan die van de zieke long, waardoor de invloed van de lage  $F_{CO_2}$  van de zieke long op de gezamenlijke expiratielucht geleidelijk groter wordt ten opzichte van die der gezonde long. Het langzamere leeglopen van de zieke long met de lagere  $F_{CO_2}$  zou het gevolg kunnen zijn van stugger worden (mogelijkerwijs tengevolge van een grotere oppervlaktespanning op grond van geringere doorbloeding).



Figuur 57

Registratie van  $F_{He}$ ,  $V$  en  $\dot{V}$  van de longen van fig.56, op dezelfde schaal, behoudens de  $F_{He}$  die de schaal van fig.25 heeft

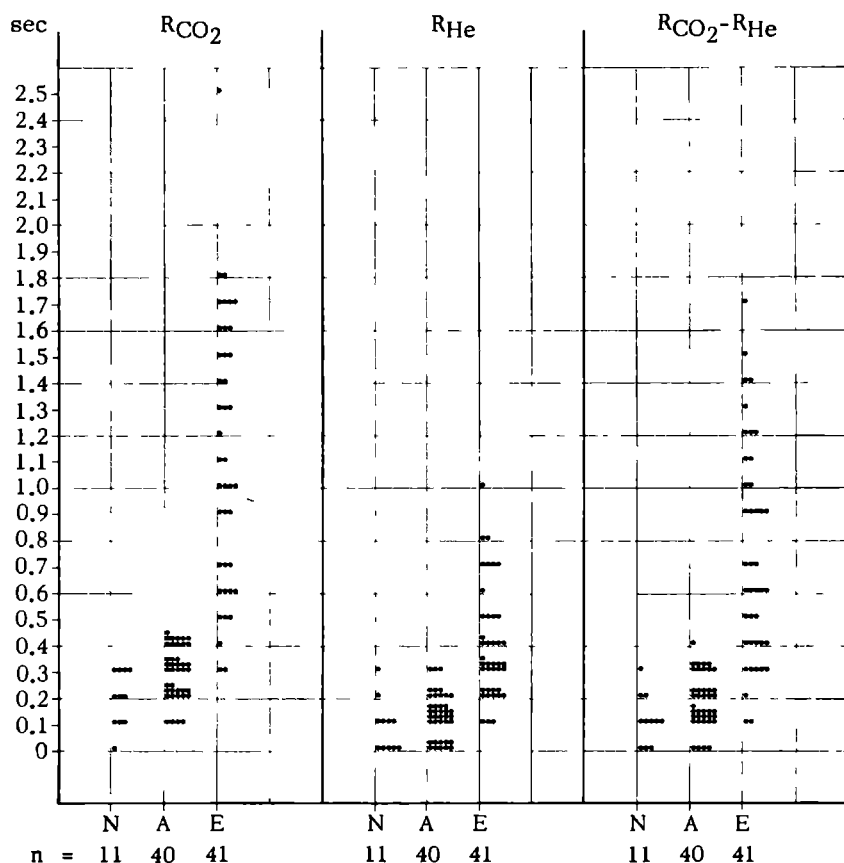
Recording of  $F_{He}$ ,  $V$  and  $\dot{V}$  of the lungs of fig.56 with the same scales, except the  $F_{He}$  channel which has the same scale as in fig.25

Experimenteel werd een negatieve  $CO_2$ -gradient reeds door West en Hugh-Jones (55) en door Swenson c.s. (48) gevonden bij een tijdelijke



eenzijdige afsluiting van de longarterie respectievelijk bij honden en bij mensen.

In tegenstelling daarmee vertoont de heliumcurve een positieve helling voor beide longen samen (fig.57), omdat de zieke long met zijn wat verminderde ventilatie het helium langzamer uitwast.



Figuur 58

Correlatie van  $R_{\min}$  met diagnose

$R_{\min}$  werd gemeten zonder tegelijkertijd bronchusverwijdende stoffen te gebruiken bij patiënten die zich in een goede conditie voelden.

N = 11 normalen, A = 40 asthmapatiënten, E = 41 emphyseempatiënten

Correlation of  $R_{\min}$  with diagnosis

$R_{\min}$  was measured without simultaneous use of bronchodilating substances in patients who were in a good condition.

N = 11 normals, A = 40 asthma patients, E = 41 emphysema patients

## C. CORRELATIE TUSSEN $R_{\text{MIN}}$ EN DIAGNOSES

Een derde resultaat van de metingen wordt gevormd door de correlatie tussen  $R_{\text{min}}$  en diagnoses \*) van asthma en emphyseem (fig.58 en tabel 8), als illustratie dat in het algemeen een duidelijke  $R_{\text{min}}$ -vergroting optreedt bij longemphyseem, maar afwezig is bij asthma.

T a b e l 8

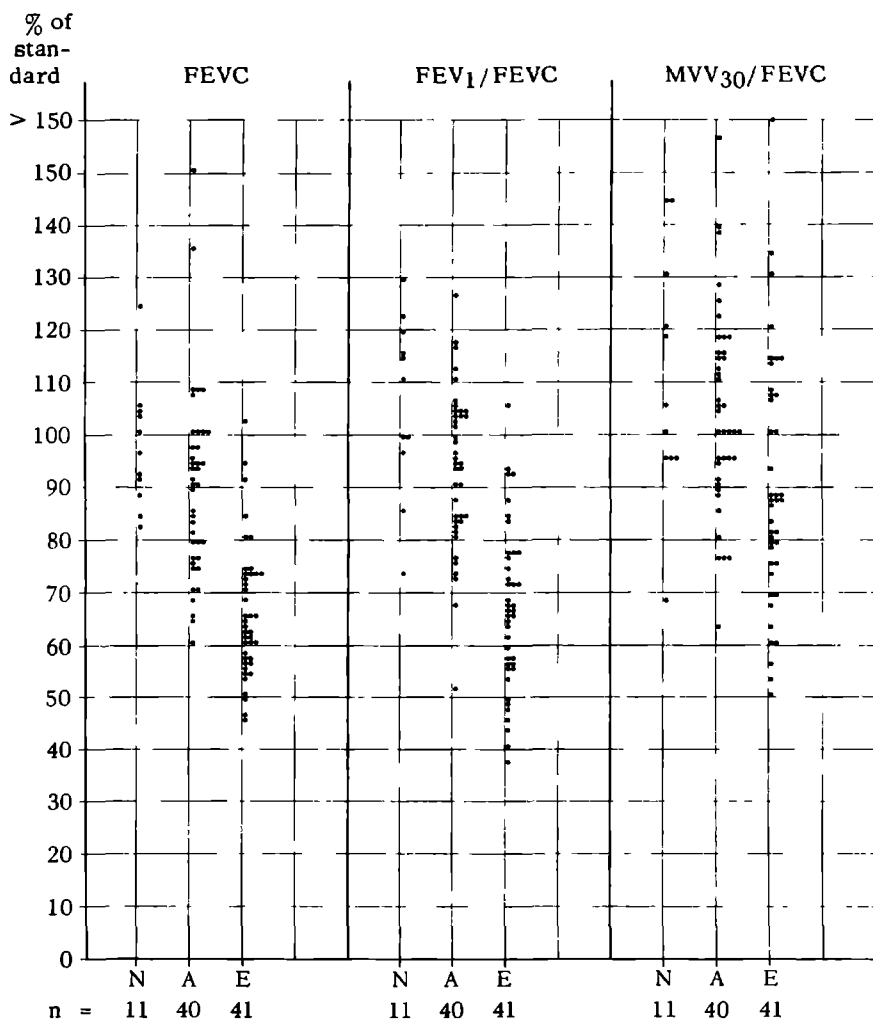
Longfunctiewaarden van normalen,  
van asthmapatiënten zonder emphyseem, en van emphyseempatiënten  
Lung function values in normals, asthma patients without emphysema,  
and emphysema patients

Lung function Parameter	Value	Normal mean (n = 11)	SE	SD	Asth- ma mean (n = 40)	SE	SD	Em- phy- sema mean (n = 41)	SE	SD	Unit
(fig.58)											
$RCO_2$		0.19	0.03	0.10	0.28	0.01	0.08	1.12	0.08	0.51	sec
$R_{He}$		0.10	0.03	0.10	0.11	0.01	0.09	0.39	0.03	0.22	sec
$RCO_2 - R_{He}$		0.11	0.03	0.09	0.17	0.02	0.10	0.73	0.06	0.41	sec
(fig.59)											
FEVC		97	4	12	89	3	18	66	2	13	% S
$FEV_1/FEVC$		106	5	17	93	2	15	66	2	16	% S
$MVV_{30}/FEVC$		110	7	23	104	3	19	90	4	26	% S
(fig.62)											
$L_1$		92	4	14	86	2	14	55	2	14	%
$M_1$		94	5	15	91	0.5	3	58	2	15	%
$M_1B$		-	-	-	86	3	14	98	3	18	%
$FEV_1B$		-	-	-	72	2	10	81	2	13	%

n = aantal personen, SE = standaard afwijking (spreiding) van het gemiddelde, SD = standaard afwijking (van de enkele waarneming). % S = % van de standaardwaarde (48). Voor andere symbolen zie fig.59 en 62.

n = number of persons, SE = standard error, SD = standard deviation, % S = % of the standard value (48). For other symbols see fig.59 and 62.

\*) Ik dank de Leden van de medische staf van de Dr.van Spanjekliniek voor het beschikbaar stellen van patienten en de gestelde diagnoses.



Figuur 59

Correlatie van longfunctiewaarden met diagnose

Deze waarden werden in dezelfde week van dezelfde patiënten  
onder dezelfde omstandigheden verkregen als in fig.58

FEVC = vitale capaciteit tijdens zo snel mogelijke uitademing

FEV<sub>1</sub> = eensecondecapaciteit tijdens zo snel mogelijke uitademing

MVV<sub>30</sub> = maximale ademminutenvolume met een ademfrequentie van 30 per minuut

N = 11 normalen

A = 40 astmapatiënten

E = 41 emphyseempatiënten

Correlation of lung function values with diagnosis

These values were obtained in the same week from the same patients →

Uit de eerste opeenvolgende reeks van waarnemingen werden de asth-  
ma (40 patiënten) en emphyseem (41 patiënten) gevallen gelicht. Deze  
diagnoses waren klinisch gesteld, gesteund door het normale longfunctie-  
onderzoek, maar vanzelfsprekend onafhankelijk van de  $R_{\min}$ -waarden.  
De patiënten werden gemeten in een tijdvak dat zij zich goed voelden,  
waarbij de meetwaarden van fig.58 werden verkregen zonder gebruik  
van bronchusverwijdende middelen. Tevens is een groep normalen (11  
personen) toegevoegd.

Uit deze illustraties blijkt dat voor de onderzochte patiënten de  $R_{\min}$ -  
waarden in hoge mate discriminerend werken tussen asth-  
ma en emphyseem (fig.58, tabel 8). Het duidelijkst is dit bij  $R_{CO_2}$  en bij  $(R_{CO_2}-R_{He})$  het geval.  $R_{CO_2} > 0.45$  sec,  $R_{He} > 0.35$  sec en  $(R_{CO_2}-R_{He}) > 0.45$  sec werden alleen bij emphyseempatiënten gevonden; de genoemde  
criteria zijn bij respectievelijk 93 %, 44 % en 68 % van de onderzochte  
emphyseempatiënten maar nooit bij asthmapatiënten zonder emphyseem  
vervuld. Herhaalde bepalingen van  $R_{\min}$  (in het bijzonder van  $R_{CO_2}$ ) ge-  
ven de mogelijkheid om de voortschrijding van emphyseem in een pa-  
tiënt te volgen. Het frappeert dat de  $R_{\min}$ -verschillen veel gepronon-  
ceerder zijn dan bij de gewoonlijk gebruikte parameters  $FEV_1$  (= ex-  
piratoire eensecondecapaciteit) en  $MVV_{30}$  (= maximaal ademminuten-  
volume) in fig.59.

#### D. OVERIGE DIAGNOSTISCHE BRUIKBARE LONGFUNCTIEPARA- METERS

Aansluitende op de metingen met diagnostisch doel, is het duidelijk,  
dat men geneigd is om de registraties van  $F_{CO_2}$  en van  $F_{He}$  na te zoe-

---

under the same circumstances as in fig.58.

$FEVC$  = forced expiratory vital capacity

$FEV_1$  = forced expiratory capacity in one second

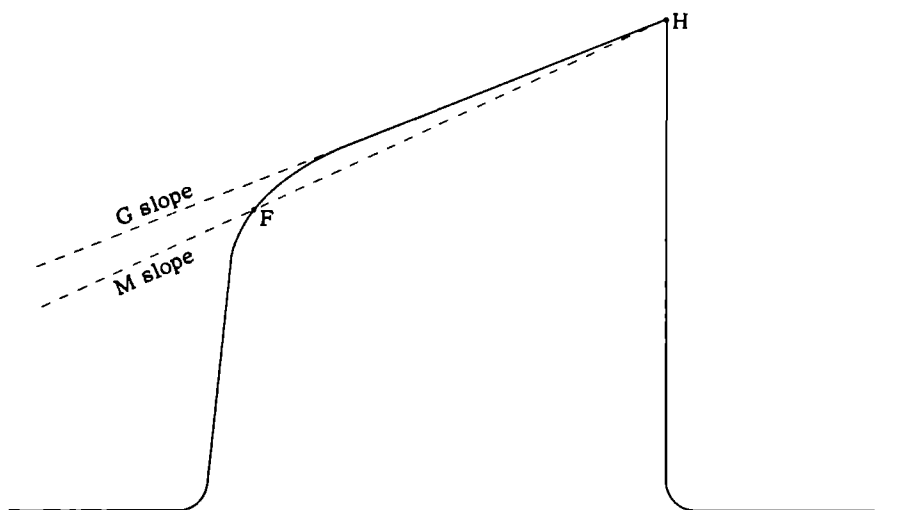
$MVV_{30}$  = maximal voluntary ventilation with controlled frequency of 30 breaths  
per minute

N = 11 normals

A = 40 asthma patients

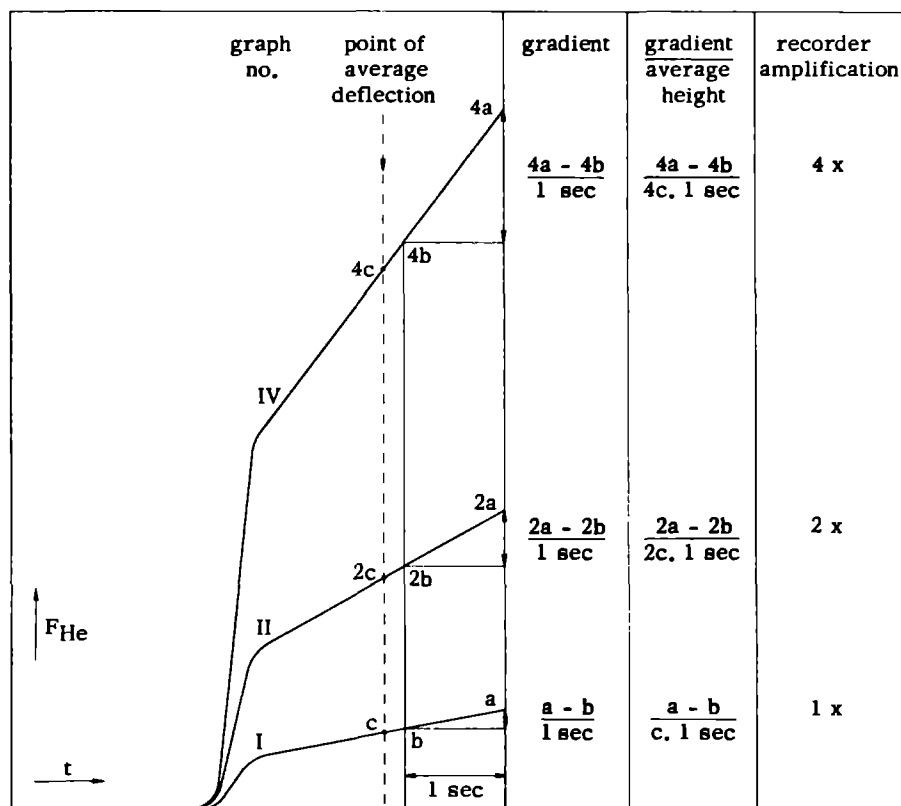
E = 41 emphysema patients

ken op andere parameters, die gebruikt zouden kunnen worden om een conclusie te trekken over het mogelijk bestaan van emphyseem en over de toestand van een patiënt met asthma. De patiënt zou dan geen nieuw onderzoek behoeven te ondergaan en er zou dan geen extra apparaat nodig zijn. Gevonden werden: de helling van het plateau ( $G_{He}$ ; zie blz. 93), en de helling van de lijn gedefinieerd door twee punten namelijk het eindpunt van de expiratie en het punt waar de kromming maximaal is ( $M_{He}$  tussen de punten F en H, zie blz. 93), hetzelfde voor  $CO_2$  ( $M_{CO_2}$ ), en nog een factor  $He_{1,5}$  (verder gedefinieerd op blz. 94). Tijdens de heliuminwas worden de functionele residuale capaciteit (FRC) het residuale volume (RV) en de totale longcapaciteit (TLC) bepaald met behulp van de bijbehorende gelijktijdige spirografie. Los hiervan werd de waarde  $M_1$  bruikbaar gevonden, die gedefinieerd wordt als de verhouding tussen de expiratoire ( $FEV_1/FEVC$ ; symbolen van blz. 70 en tabel 9) en de inspiratoire ( $FIV_1/FIVC$ ) waarden van de procentuele eensecondecapaciteit (zie blz. 70, 94 en 95).



Figuur 60

Gasconcentratie-expiratiecurve met G- en M-helling  
 F = punt van sterkste kromming, H = eind van de expiratie  
 Expiratory gas concentration curve with G and M slope  
 F = point of sharpest bend, H = end of the expiration



Figuur 61

Toeneming van de helling door toenemende recorderversterking  
Increase of slope by increase of recorder gain

Om de correlaties met  $R_{He}$  en met  $R_{CO_2}$  te kunnen begrijpen is het nodig om dieper op de bovengenoemde longfunctiewaarden in te gaan.  $G_{He}$ ,  $M_{He}$  en  $M_{CO_2}$  (zie b.v. fig.60) zijn concentratiehellingen die veroorzaakt worden door de *verandering* van de verhoudingen der *volumina* die uitgeademd worden, terwijl de  $R_{min}$  bepaald wordt door de verhouding der *snelheden* der uitgeademde lucht. Volgens Greve (21) is zo'n helling gelijk aan het hoogteverschil van het alveolaire plateau van de recordercurve per tijdseenheid, waarbij hij alle pathologische He-uitwascurves volgens deze helling in vier groepen indeelt. Er is hierbij geen rekening gehouden met het feit, dat een tweemaal zo grote gevoeligheid van de recorder, en dus een tweemaal zo grote gemiddelde

uitslag hiervan, een tweemaal zo grote helling volgens Greve geeft (zie fig.61). Een verder nadeel van deze helling is, dat zij alleen geldt voor He-gas. De groepsindeling volgens Greve is zodoende niet nauwkeurig, noch universeel. Om deze nadelen te vermijden moeten wij de G-helling van het alveolaire plateau definiëren als de helling van het alveolaire plateau (in %), gedeeld door de gemiddelde hoogte van hetzelfde alveolaire plateau (in cm) en vermenigvuldigd met de recordersnelheid (in cm per sec).  $G_{He}$  is de G-helling van de eerste uitgeademde He-curve na de He-inwas (voor een gezonde long is  $G_{He}=0$ ), terwijl de  $G_{CO_2}$  de gemiddelde G-helling is van vijf opeenvolgende  $CO_2$ -curven. De G-helling is evenwel niet universeel toepasbaar, omdat in het alveolaire plateau van patiënten knikken optreden hetgeen tot verschillende G-hellingen in eenzelfde curve aanleiding geeft, en om het feit dat de exponentiële fase bij patiënten vaak zo groot is, dat er geen plateau en zodoende ook geen G-helling aanwezig is.

Om een universele helling te kunnen meten, moet men de M-helling toepassen, die gedefinieerd wordt als de rechte lijn, die enerzijds gaat door het hoekpunt van de abrupte overgang van expiratie- in inspiratie-curve (punt H in fig.60) en anderzijds door het punt met maximale kromming (punt F in fig.60). Het hellingspercentage van deze M-helling kunnen wij als representant nemen voor de mate van ongelijkmatigheid van leegstromen van de alveolen na het punt F waarin  $R_{min}$  is gemeten. De M-helling wordt verder op dezelfde wijze gemeten als de G-helling, waarbij voor een gezonde long de  $M_{He} = 1\%$  per sec, zoals experimenteel gevonden is.

Na de M-helling zou bij een voortzetting van de expiratie bij maximaal diepe uitademing (zonder voorafgaande extra diepe inademing) eveneens een helling gemeten kunnen worden die voornamelijk veroorzaakt zou worden door de allerslechtst ventilerende longdelen, die (nog) geen aandeel hebben in de vorming van de M-helling. Naarmate de extra diepe expiratie langer duurt, nadert het gaspercentage steeds langzamer tot een maximum, bijvoorbeeld de gemengd veneuze  $CO_2$ - of  $O_2$ -spanning, waardoor de helling bij het langer duren der expiratie steeds kleiner wordt. Beter dan per tijdseenheid zou men zodoende

per extra uitgeademde liters kunnen meten. Om bovendien de langzame nadering der F-curve tot een maximaalwaarde te ontgaan, werd de  $\text{He}_{1.5}$ -waarde ontworpen (33). Anderhalve minuut na het begin van de heliuminwas (daarom  $\text{He}_{1.5}$ ) wordt gemeten (met de op blz.61 genoemde apparatuur) hoeveel % de helium, tijdens een maximaal diepe uitademing, zakt beneden het eindniveau van enkele daaraan voorafgaande gewone ademteugen. Dit percentage wordt gedeeld door het heliumpercentage waarmee de inwas begon en door het aantal liters dat meer dan bij een gewone expiratie wordt uitgeademd. Voor gezonde longen is  $\text{He}_{1.5} = 0$ , omdat als men deze proef doet de heliumconcentratie bij diepere uitademing niet zakt. Als de  $\text{He}_{1.5}$  vergroot is in een patiënt, dan is meestal ook de  $M_{\text{He}}$  vergroot. Weliswaar gaan veranderingen van deze beide longfunctiewaarden bij individuele patiënten vaak niet gepaard met veranderingen in de grootte van  $R_{\text{He}}$  en  $R_{\text{CO}_2}$ , maar gemiddeld is over een groot aantal patiënten *wel* een significante correlatie tussen deze waarden aanwezig.

Naast de verschillen in ademgasconcentratiecurven van asthma en emphyseem moeten de verschillen in een nieuwe longfunctiewaarde  $M_1 = \frac{\text{FEV}_1/\text{FEVC}}{\text{FIV}_1/\text{FIVC}}$  (symbolen van blz.70 en tabel 9) behandeld worden. Als eerste werd door Labadie (29) een correlatie beschreven voor asthma en emphyseem en de goed bruikbare longfunctiewaarde

$$\frac{\text{FEV}_1 \%}{\text{FIV}_1 \%} = \frac{\text{FEV}_1/\text{FEVC}}{\text{FIV}_1/\text{FEVC}} \quad (\text{of} \quad \frac{\text{FEV}_1/\text{FIV}_1}{\text{FIV}_1/\text{FIV}_1})$$

die wij gemakshalve als  $L_1$  aangeven. Volgens hem geeft asthma, gemeten in een tijdvak dat de patiënt zich goed voelt, een hoge waarde van  $L_1$ , behalve in het geval er tevens emphyseem bij aanwezig is, omdat dit altijd een lage  $L_1$  geeft. Bij de meting van deze vier grootheden ( $\text{FEVC}$ ,  $\text{FIVC}$ ,  $\text{FEV}_1$ ,  $\text{FIV}_1$ ) is het te bedenken, dat door apparatieve voorzieningen wel of geen verschillen kunnen optreden, zoals in tabel 9 is uiteengezet, waardoor het duidelijk wordt, dat de  $\text{FEV}_1$  resp.  $\text{FIV}_1$  gedeeld moet worden door de bijbehorende  $\text{FEVC}$  resp.  $\text{FIVC}$ , welke deling het belangrijke voordeel biedt, dat niets in BTPS behoeft te worden omgezet en alle volumina bij de heersende temperatuur en vochtig-



heidsgraad, zowel in het apparaat als in het lichaam, kunnen worden gemeten. Uit tabel 8 blijkt dat  $M_1$  enigszins beter discrimineert tussen asthma en emphyseem dan  $L_1$ , aangezien bijtoetsing bleek, dat de resp. gevonden verschillen significant verschilden ( $P < 0.05$ ; de toets voor de hypothese  $\mu_A - \mu_B = \mu_C - \mu_D$ ).

T a b e l 9

Door apparatuur veroorzaakte verschillen  
tussen de inspiratoire en expiratoire waarden  
van eensecondecapaciteit en van vitale capaciteit  
Differences, caused by instrumentation,  
between forced inspiratory and expiratory capacity in one second  
and of forced vital capacity

	FEV <sub>1</sub> FEVC	FIV <sub>1</sub> FIVC	
Optreden van volume vermindering door CO <sub>2</sub> -absorptie	ja yes	neen no	Volume decrease by carbon dioxide absorption
Optreden van een extra uitwendige weerstand door de absorber, bij een apparaat met kleppen	ja yes	neen no	Extra external resistance by the absorber in an apparatus with valves
Verandering van volume door werking van een volumestabilisator (in het begin van de adem-fase)	ja yes	neen no	Volume alteration by action of a volume stabiliser (during the first part of the breath)
Overgang van gasen van hogere naar lagere temperatuur, van long naar spi-rograaf	ja yes	neen no	Gas transition from higher to lower temperature with passage of gas from the lung into the expirograph

FEV<sub>1</sub> = eensecondecapaciteit tijdens zo snel mogelijke uitademing

FEVC = vitale capaciteit tijdens zo snel mogelijke uitademing

FIV<sub>1</sub> = eensecondecapaciteit tijdens zo snel mogelijke inademing

FIVC = vitale capaciteit tijdens zo snel mogelijke inademing

FEV<sub>1</sub> = forced expiratory capacity in one second

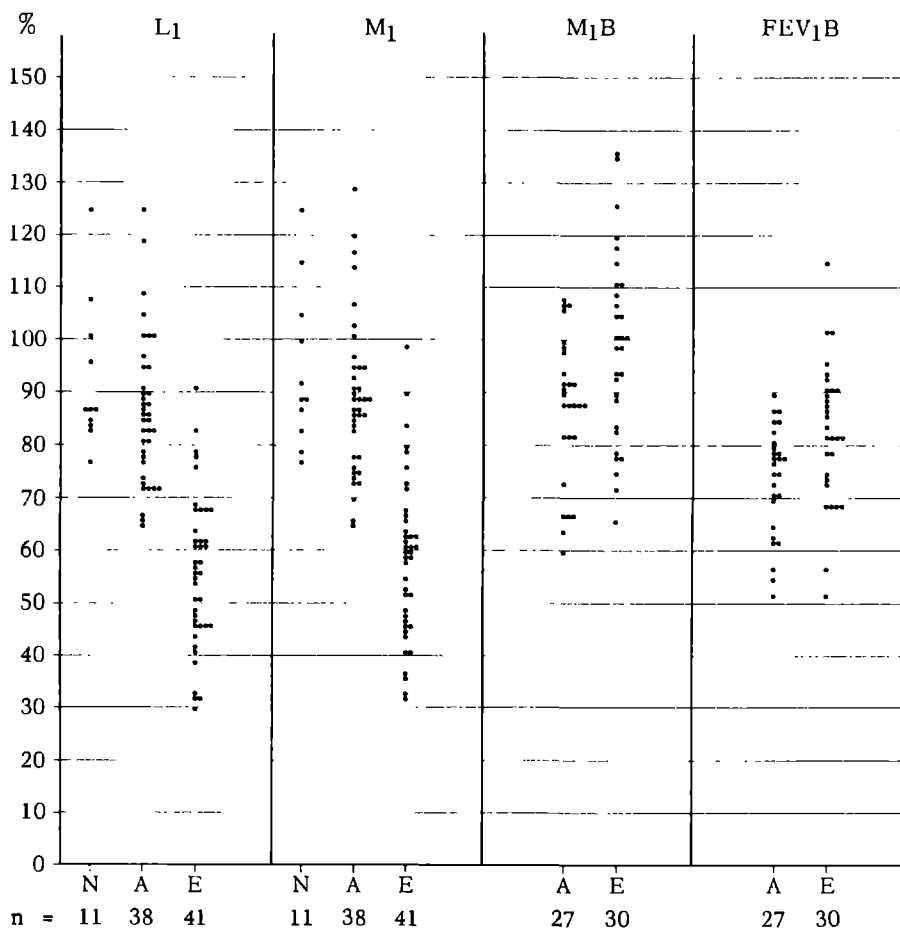
FEVC = forced expiratory vital capacity

FIV<sub>1</sub> = forced inspiratory capacity in one second

FIVC = forced inspiratory vital capacity

Volgens fig.62 komt een  $M_1B$  ( $= M_1$  voor isopropylnoradrenaline toediening gedeeld door  $M_1$  na isopropylnoradrenaline toediening; B komt van before/after) met een waarde gelijk of groter dan 110% in de onderzochte gevallen alleen voor bij emphyseem maar niet bij asthma.

Behalve door Greve is ook door andere onderzoekers naar diagnostisch bruikbare curveparameters gezocht. In 1962 werd een resultaat van Kelsey, Oldham en Horvath (28) gepubliceerd over de totale vorm van de curve van de  $F_{CO_2}$  gedurende een zo snel en diep mogelijke uitademing. Zij probeerden om deze vorm van de curve te correleren met emphyseem, waarbij zij vier stadia van emphyseem voorstelden, die niet exact gemeten konden worden en waartussen ook geen grenzen werden gegeven. Hun schatting wordt voornamelijk bepaald door de invloed van  $FEV_1$  op de kromming en zodoende op de vorm van de  $CO_2$ -curve. Aangezien een patiënt met emphyseem meestal een kleinere  $FEV_1$  heeft dan een gezond persoon, zal hij langzamer uitademen ondanks zijn maximale inspanning, waardoor de  $CO_2$ -curve meer uitgesmeerd wordt en dus de  $CO_2$ -curve automatisch een minder scherpe bocht zal tonen (zie fig.51) dan bij een gezonde. Deze meting is gebaseerd op de  $FEV_t$  ( $t$  = zelf te kiezen tijd) en in mindere mate op de eigen karakteristiek van de bocht. Bovendien worden in deze curven twee verschillende onafhankelijke parameters samengetrokken, namelijk de kromming van de exponentiële fase (fig.4 en 43) en de helling van het alveolaire plateau, die ieder met een ander soort ongelijkmatigheid van ventilatie samenhangen (zie blz.59 en fig.33) namelijk de ongelijkmatige aankomst der fronten en de niet constante verhouding van de flowgrootte der diverse longdelen. Volgens Greve (21) hangt de helling van het alveolaire plateau van een gewone ademteug samen met de ernst van emphyseem, maar volgens Van Meerten (33) is dit niet zo. Alleen de minimum kromtestraal is belangrijk, die met een reproduceerbare uitademingssnelheid gemeten moet worden, b.v. tijdens een gewone rust uitademing. Van belang is bovendien dat de  $R_{CO_2}$  een exact cijfer als resultaat geeft.



Figuur 62

Correlatie van de longfunctiewaarden  $L_1$ ,  $M_1$  en  $M_{1B}$  met diagnose

$$L_1 = \frac{FEV_1}{FIV_1}; M_1 = \frac{FEV_1/FEVC}{FIV_1/FIVC}; M_{1B} = M_1 \text{ voor isopr./} M_1 \text{ na isopr.};$$

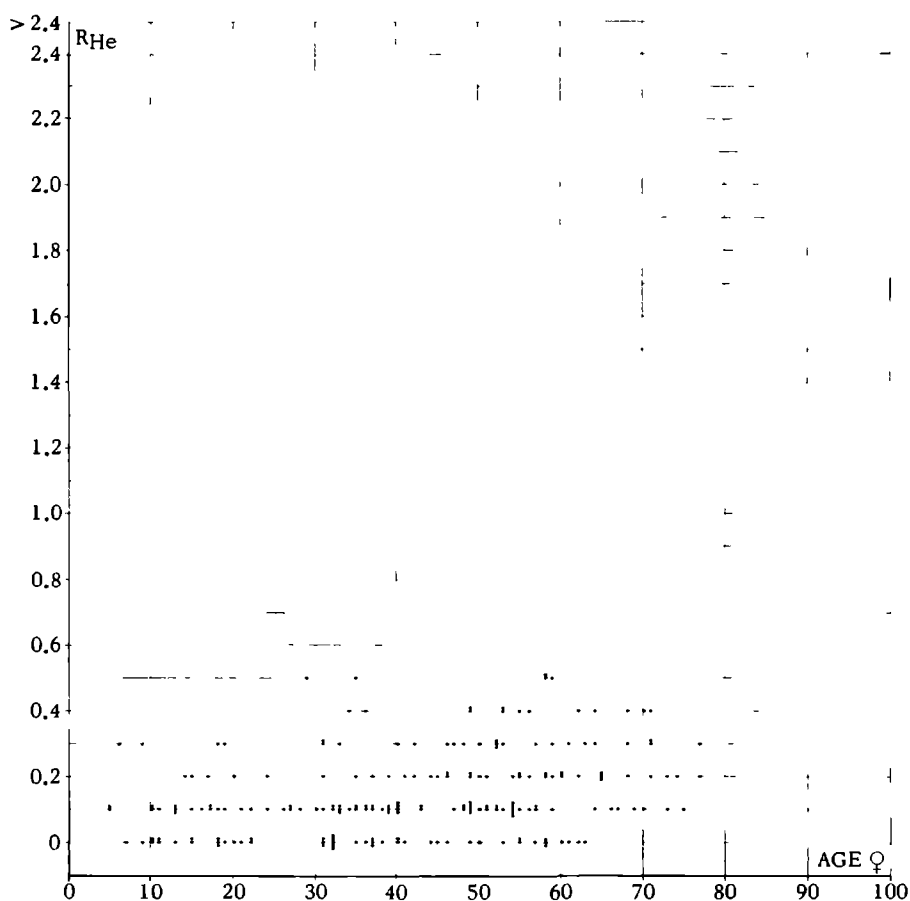
B is afgeleid van Before/after;  $FEV_{1B}$  =  $FEV_1$  voor isopr./ $FEV_1$  na isopr.;  
isopr. = isopropylnoradrenaline toediening; N = normalen; A = astmapatiënten;  
E = emphyseempatiënten

Correlation of the lung function values  $L_1$ ,  $M_1$  and  $M_{1B}$  with diagnosis

$$L_1 = \frac{FEV_1}{FIV_1}; M_1 = \frac{FEV_1/FEVC}{FIV_1/FIVC}; M_{1B} = M_1 \text{ before isopr./} M_1 \text{ after isopr.};$$

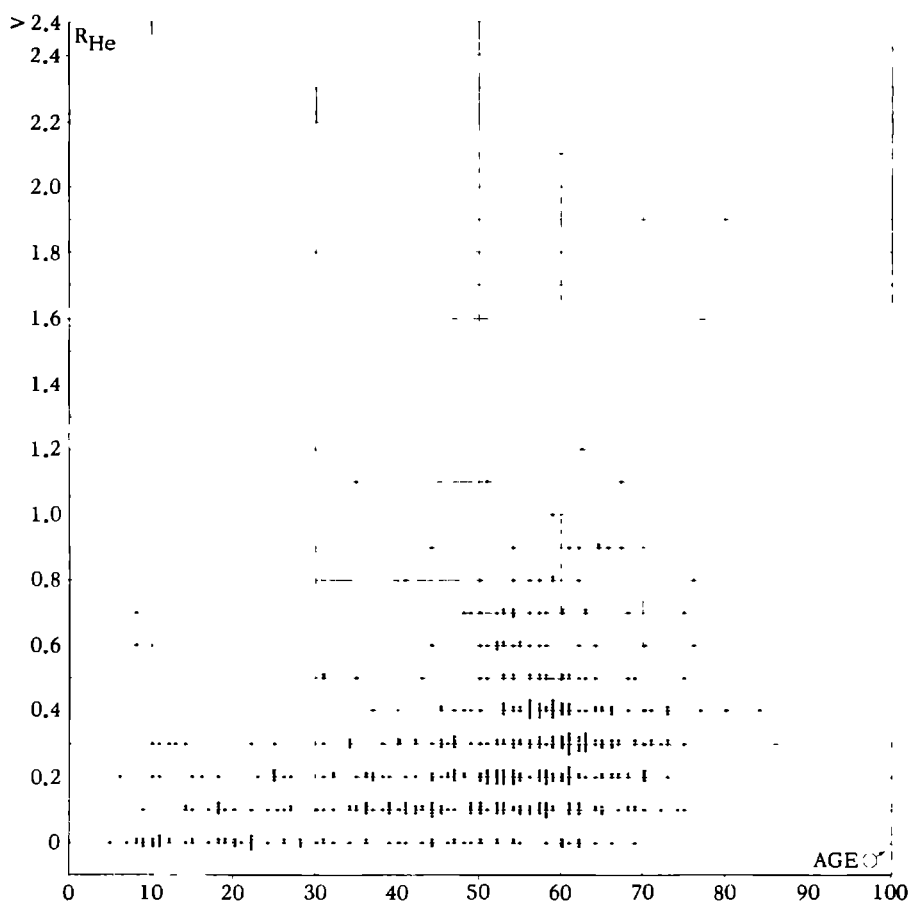
B is derived from Before/after;  $FEV_{1B}$  =  $FEV_1$  before isopr./ $FEV_1$  after isopr.;  
isopr. = isopropylnorepinephrine administration; N = normals; A = asthma patients;  
E = emphysema patients

# E. CORRELATIE TUSSEN $R_{\text{MIN}}$ LEEFTIJD, GESLACHT EN ANDERE LONGFUNCTIEPARAMETERS



Figuur 63  
Correlatie van  $R_{\text{He}}$  met leeftijd van 212 vrouwelijke patiënten  
Correlation of  $R_{\text{He}}$  with age of 212 female patients

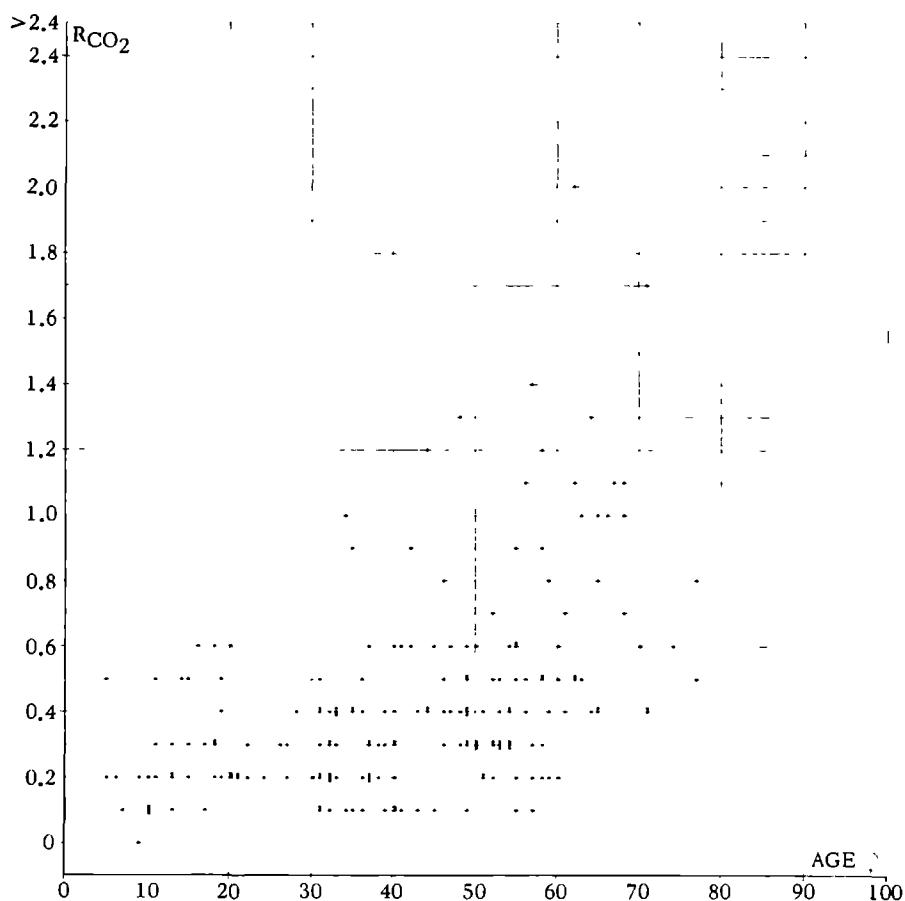
In deze paragraaf zullen wij de correlatie bestuderen van  $R_{\text{min}}$  met de leeftijd met het geslacht en met andere longfunctiegegevens, die werden verkregen bij klinisch materiaal, waarbij de parameters der curven van meer dan 1000 registraties systematisch werden geboekt. Het uitzetten in grafieken is weergegeven in fig.63 tot en met fig.68,



Figuur 64  
Correlatie van  $R_{He}$  met de leeftijd van 535 mannelijke patiënten  
Correlation of  $R_{He}$  with age of 535 male patients

terwijl het resultaat van alle correlatieberekeningen in tabel 10 is vermeld.

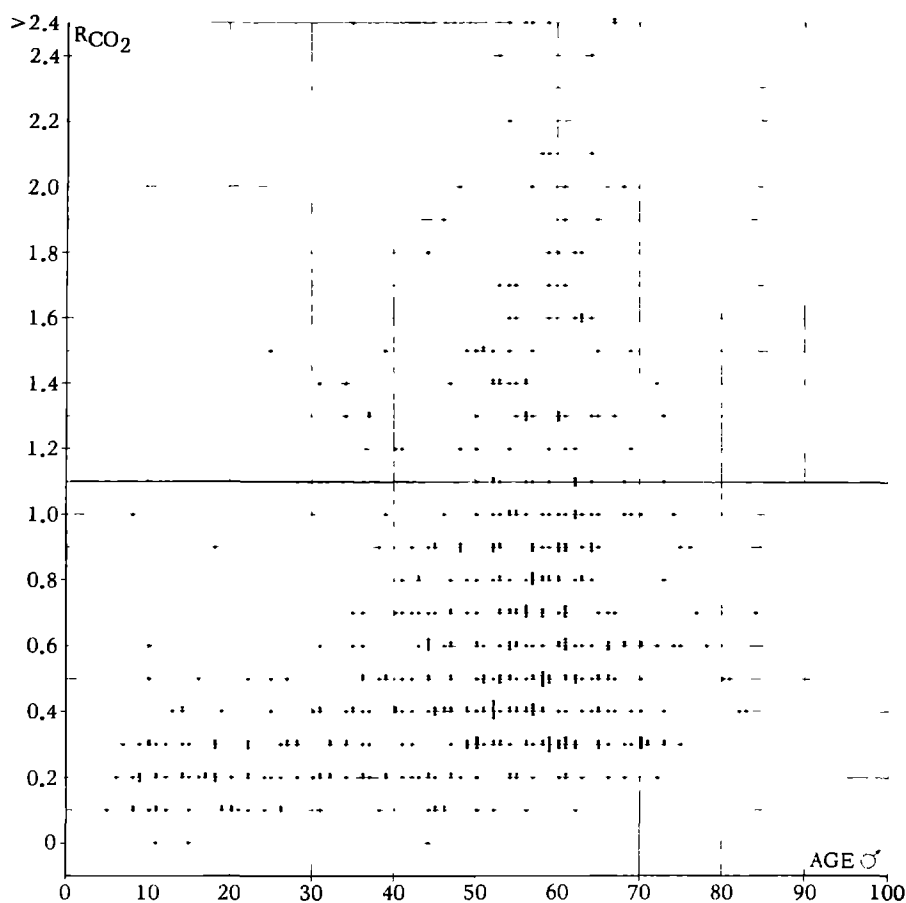
Uit de grafieken is te zien dat mannen vaker longfunctiestoornis hebben dan vrouwen en dat zij bovendien gemiddeld hogere  $R_{He}$  en  $R_{CO_2}$  hebben. Aannemelijk is, dat dit ook voor andere mannen en vrouwen geldt. Toch hebben (volgens berekening) de toenemende  $R_{He}$  en  $R_{CO_2}$



Figuur 65  
 Correlatie van  $R_{CO_2}$  met de leeftijd van vrouwelijke patiënten  
 Correlation of  $R_{CO_2}$  with age of female patients

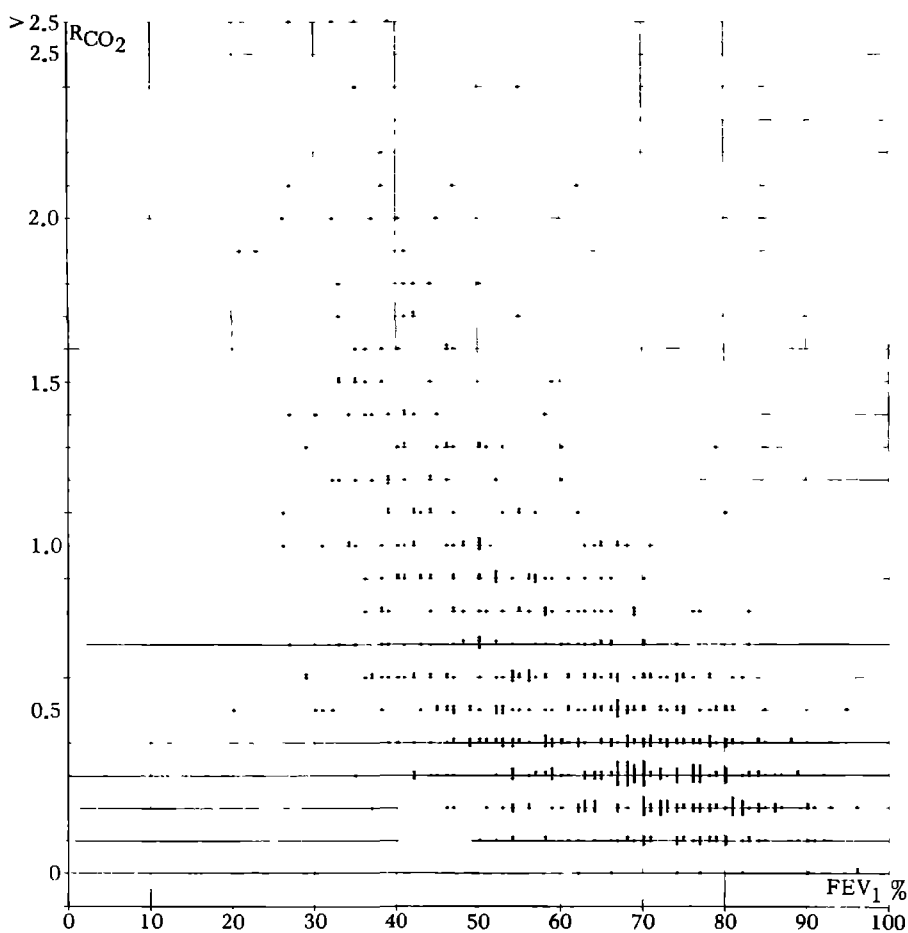
een significante correlatie ( $P < 0.01$ ) met alle verslechterde longfunctie-waarden die in de tabel genoemd worden. Door semilogaritmisch uitzetten wordt de correlatie soms duidelijk lineair, bijvoorbeeld bij het uitzetten van de gemiddelde  $\log R_{CO_2}$  tegen  $FEV_1$  % (fig. 68). Dit laatste is van belang, omdat hierdoor blijkt, dat de  $R_{CO_2}$  in het algemeen slechter wordt bij slechter wordende relatieve eensecondecapaciteit

100



Figuur 66  
Correlatie van  $R_{CO_2}$  met de leeftijd van mannelijke patiënten  
Correlation of  $R_{CO_2}$  with age of male patients

die o.a. als graadmeter gebruikt kan worden voor de ernst van emphyseem. Hieraan kunnen wij toevoegen, dat de  $R_{CO_2}$  groter wordt bij groter wordende RV/TLC ( $r = 0.57$ ), terwijl tegelijkertijd een correlatie aantoonbaar is (47) tussen het percentage emphyseem in een long (pathologisch anatomisch bij obductie bepaald) en RV/TLC ( $r = 0.75$ ). In het voorgaande hebben wij reeds gezien, dat bij de diagnose emphy-



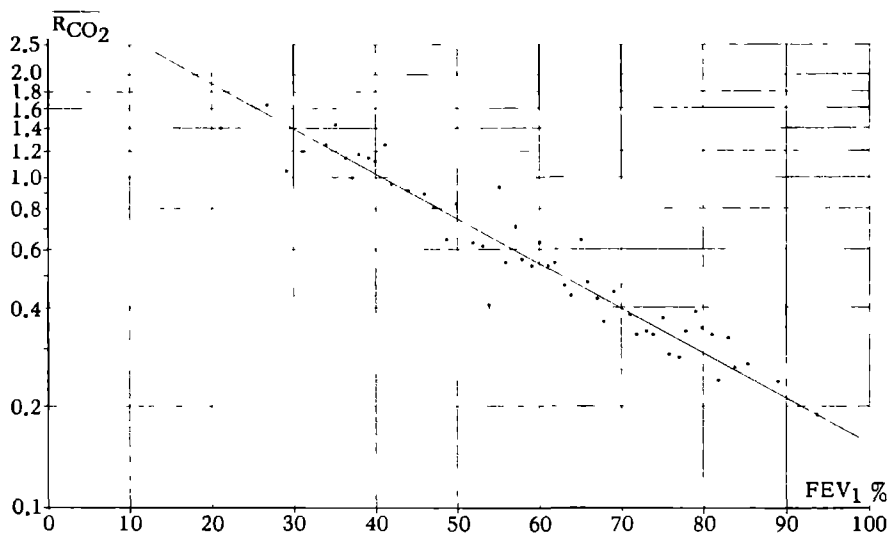
Figuur 67  
 Correlatie van  $RCO_2$  met  $FEV_1$  % (zie tabel 9)  
 Correlation of  $RCO_2$  with  $FEV_1$  % (see table 9)

$r = -0.64$

seem de hogere  $RCO_2$  (fig.59) sterk tot uiting komen. Wij mogen zodoende aannemen, dat de  $RCO_2$  toeneemt bij toenemende mate van emphyseem, en dat deze parameter zodoende in vivo gebruikt kan worden als specifieke graadmeter van *deze* ziekte.

De correlatie van  $R_{He}$  en  $RCO_2$  is bestudeerd bij twee zuurstofpercentages van het gasmengsel dat voor de heliuminwas wordt gebruikt,





Figuur 68

Correlatie van de gemiddelde log  $RCO_2$  en  $FEV_1$  % (zie tabel 9)  
 Elk punt is ontstaan door bij een  $FEV_1$  % behorende log  $RCO_2$  te middelen.  
 Correlation of the mean log  $RCO_2$  with  $FEV_1$  % (see table 9)  
 Each dot is calculated by averaging the log  $RCO_2$  belonging to one  $FEV_1$  %.

om te kijken of dit invloed heeft op de  $R_{He}$ . In figuur 69 (445 punten) en in figuur 70 (218 punten) is  $y = R_{He}$  en  $x = RCO_2$ , respectievelijk bij 70 % en 20 %  $O_2$  in het ingeademde gasmengsel tijdens inwas. Indien wij voor iedere waarde van  $RCO_2$  de toets van Wilcoxon toepassen op de bijbehorende  $R_{He}$ -waarden, en wij combineren de toetsresultaten van de diverse  $RCO_2$ -niveaus met de methode beschreven in Rümke en van

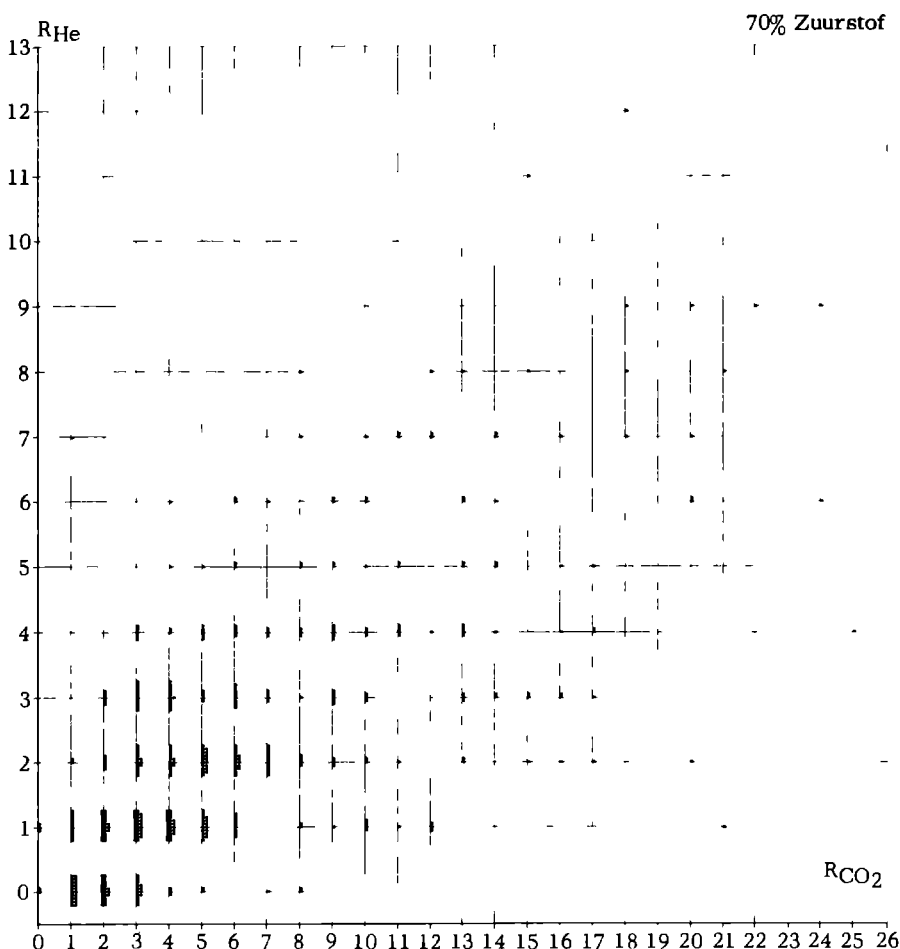
T a b e l 10

Correlatie van RHe en RCO<sub>2</sub> met leeftijd, geslacht, andere longfunctieparameters, en correlatie van enkele parameters onderling  
 Correlation of RHe and RCO<sub>2</sub> with age, sex, other lung function parameters, and correlation between some parameters

No.	Y-axis	X-axis	n	r
1	RHe	age women	212	+ 0,41
2	RCO <sub>2</sub>	age women	213	+ 0,34
3	RHe	age man	535	+ 0,66
4	RCO <sub>2</sub>	age man	540	+ 0,35
5	RHe	FEV <sub>1</sub> %	686	- 0,48
6	RCO <sub>2</sub>	FEV <sub>1</sub> %	689	- 0,64
7	RHe	MVV <sub>30</sub> /FEVC	671	- 0,41
8	RCO <sub>2</sub>	MVV <sub>30</sub> /FEVC	691	- 0,55
9	RHe	FRC/TLC	575	+ 0,44
10	RCO <sub>2</sub>	FRC/TLC	571	+ 0,56
11	RHe	RV/TLC	320	+ 0,33
12	RCO <sub>2</sub>	RV/TLC	320	+ 0,57
13	RHe	He <sub>1,5</sub>	956	+ 0,36
14	RCO <sub>2</sub>	He <sub>1,5</sub>	957	+ 0,47
15	RHe	M <sub>1</sub>	949	- 0,34
16	RCO <sub>2</sub>	M <sub>1</sub>	957	- 0,52
17	RHe	GHe	469	+ 0,42
18	RCO <sub>2</sub>	GHe	465	+ 0,59
19	RHe	MHe	968	+ 0,49
20	RCO <sub>2</sub>	MHe	948	+ 0,58
21	RHe	MCO <sub>2</sub>	1024	+ 0,46
22	RCO <sub>2</sub>	MCO <sub>2</sub>	1027	+ 0,56
23	MHe	MCO <sub>2</sub>	1072	+ 0,65
24	MHe	gradient of Greve	473	+ 0,67
25	MHe	GHe	472	+ 0,80

n = aantal waarnemingen  
 r = correlatiecoëfficiënt =  
 $(\sum u \cdot v) / \sqrt{(\sum u^2 \cdot \sum v^2)}$ , met  
 $u = x_i - \text{gemiddelde } x$   
 $v = y_i - \text{gemiddelde } y$   
 r = 1 betekent dat er een volledige  
 lineaire correlatie is  
 r = 0 betekent dat er geen aanwij-  
 zing bestaat, welke duidt op een  
 correlatie

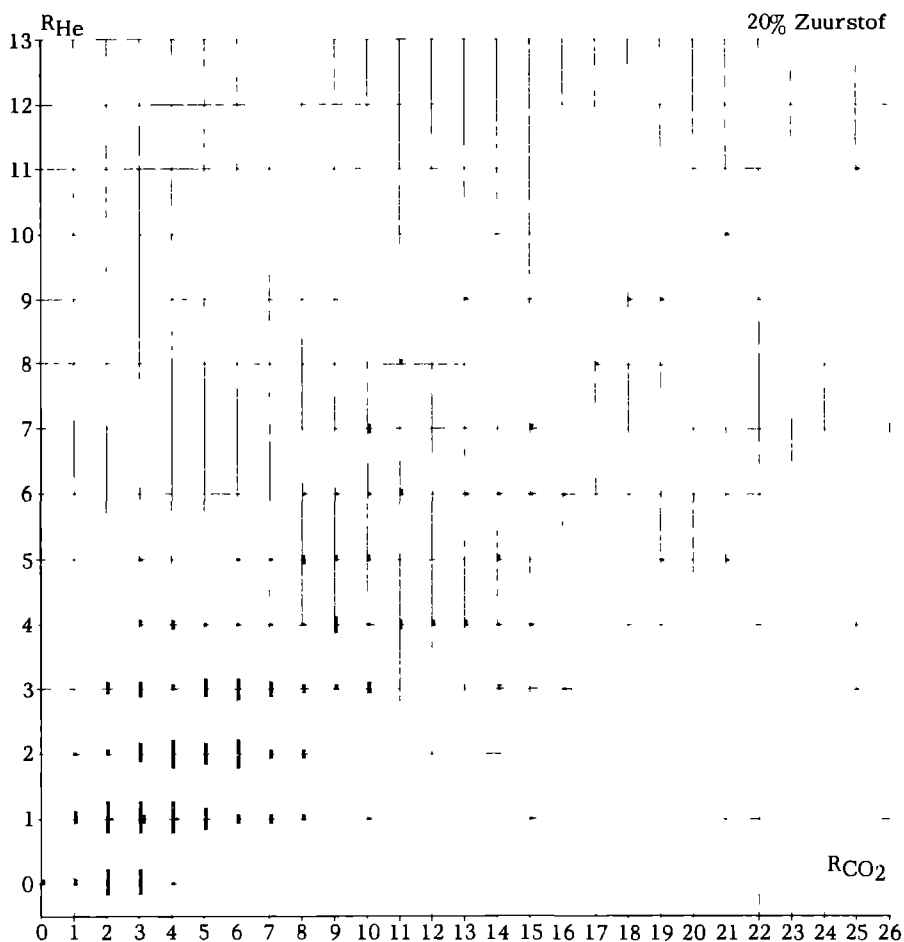
n = number of observations  
 r = correlation coefficient =  
 $(\sum u \cdot v) / \sqrt{(\sum u^2 \cdot \sum v^2)}$ , with  
 $u = x_i - \text{mean of } x$   
 $v = y_i - \text{mean of } y$   
 r = 1 means a complete linear cor-  
 relation  
 r = 0 means that there is no cor-  
 relation at all



Figuur 69

Correlatie van  $R_{He}$  met  $R_{CO_2}$ , indien de He-inwas met 70 %  $O_2$  geschiedt  
 Correlation of  $R_{He}$  with  $R_{CO_2}$ , if He is washed in with 70 %  $O_2$

Eeden (42), dan wordt geen significant verschil tussen de  $R_{He}$ -waarden bij gelijke  $R_{CO_2}$ -waarden na inademing van gasmengsels met 70 %  $O_2$  en 20 %  $O_2$  gevonden ( $P = 0.090$ ). Er behoeft zodoende geen rekening gehouden te worden met variaties in  $R_{He}$  door variaties in het zuurstofgehalte (in het bereik van 20 tot 70 %  $O_2$ ) in het inwasmengsel.



Figuur 70

Correlatie van  $R_{He}$  met  $R_{CO_2}$ , indien de He-inwas met 20 %  $O_2$  geschiedt  
 Correlation of  $R_{He}$  with  $R_{CO_2}$ , if He is washed in with 20 %  $O_2$

Alhoewel alle genoemde longfunctiewaarden gemiddeld een significante correlatie met elkaar hebben, is de spreiding van de waarden zo groot, dat bij de enkele patiënt geen voorspelling mogelijk is van de ene longfunctiewaarde uit de andere. Dit sluit niet uit, dat voor een bepaalde longziekte toch een daarvoor specifieke combinatie van longfunctie-uitkomsten zou kunnen bestaan.

## HOOFDSTUK 5

### DISCUSSIE

#### A. SAMENHANG VAN DE KLEINE $R_{\text{MIN}}$ MET GELIJKMATIGE IN-ADEMING

Het zou voor het menselijk lichaam een voordeel zijn dat de verversing van de longinhoud gelijkmatig is. Dit uit zich in een dun uitademingsfront zoals in het voorgaande is beschreven.

De fronten starten in de alveolen, alveolaire zakken, atria, alveolaire gangen en respiratoire bronchiolen als *negatieve* fronten, die de mond bereiken als een plat vlak, hetgeen betekent dat de invloed van de laminaire stroom gedurende een expiratie om een front te vormen tot een *positief* omwentelingslichaam, precies wordt teniet gedaan. Onder dezelfde omstandigheden zal de laminaire stroom gedurende een *inspiratie* tot een willekeurig longvolume, een plat vlak vervormen tot precies hetzelfde front, als bij het begin van een expiratie bij datzelfde longvolume. Eenvoudigheidshalve is verondersteld, dat de inspiratie- en expiratieflow gelijk is. Indien men een film zou kunnen maken van concentratiefronten, die allen tegelijk van de ongeveer driehonderd miljoen alveolen in de long starten gedurende een expiratie en allen tegelijk in de mond aankomen, en men zou de film terugdraaien, dan zou men ongeveer datgene te zien krijgen, wat er gedurende een *inspiratie* gebeurt. Op deze wijze zou het front, dat op het moment van overgang van ex- naar inspiratie tussen buitenlucht en mond bestaat, *gelijktijdig* alle honderden miljoenen alveolen bereiken.

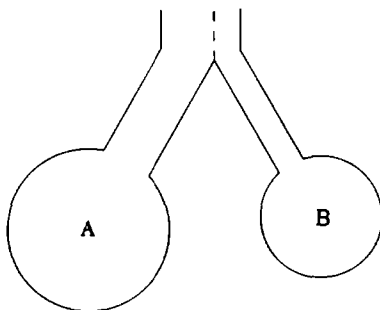
Een berekening geeft aan, hoe de gelijkmatigheid van verversing tot stand kan komen. Hiertoe beschouwen wij figuur 71, waarin wij twee longdelen, A en B, beschouwen, die ongelijk van grootte en ongelijk van heliumconcentratie zijn en die met de eerste uitademing (na toediening van die heliumconcentratie) beginnen.

Indien op het moment ( $t_{E_0}$ ) van het begin van deze eerste uitademing het volume van A wordt weergegeven door  $V_{A_0}$  en de fractionele heliumconcentratie door  $F_{A_0}$ , dan kunnen wij stellen dat:

$$V_{A_0} = m \cdot V_{B_0} \quad (5.1)$$

$$F_{A_0} = n \cdot F_{B_0} \quad (5.2)$$

waar  $m$  en  $n$  verhoudingsconstanten zijn.



Figuur 71  
Twee ongelijk grote longdelen met een kleine  $R_{He}$   
Two different-sized lung parts with a small  $R_{He}$

Het is aannemelijk, dat de fronten in de openingen van A en B tussen heliumhoudende lucht en heliumvrije doderuimtelucht bij een rustig ademhalend persoon gelijktijdig zullen vertrekken naar de mond, bij de start van een expiratie op moment  $t_{E_0}$ . De fronten bereiken op hetzelfde moment  $t_{E_f}$  de mond, hetgeen bewezen is door de kleine  $R_{He}$ . Indien we de "bronchial pathway" van A (de luchtweg die gevuld wordt door de alveolaire gassen uit A; in fig.71 links van de stippellijn), symboliseren met  $DA$ , (D als symbool voor dode ruimte van de luchtweg), dan is de tijd, die het front nodig heeft om van A naar de mond te reizen, aan te geven met  $\Delta t_{DAE}$ , en dan kunnen wij de volgende vergelijking opschrijven:

$$\Delta t_{DAE} = \Delta t_{DBE} = t_{E_f} - t_{E_0} \quad (5.3)$$

Met  $G_{He}$  (plateauhelling) = 0 is bewezen, dat de alveolen zich ledigen met een flow die lineair evenredig is met hun inhoud. Het relatieve aandeel van elk longdeel in de totale expiratieflow is constant. In for-

mules uitgedrukt:

$$\dot{V}_{A_t} / \dot{V}_{A_t} = V_{B_t} / V_{B_t} \quad (5.4)$$

waardoor de onderlinge verhouding van de volumina van A en B constant blijft. In analogie met vergelijking (5.1) kunnen wij zodoende schrijven:

$$V_{A_t} / V_{B_t} = \text{constant} = m \quad (5.5)$$

Uit de vergelijkingen (5.4) en (5.5) volgt dat de flow van A steeds m keer zo groot is als die van B, dus:

$$\dot{V}_{A_t} / \dot{V}_{B_t} = m \quad (5.6)$$

Hierdoor is het volume ( $V_{DA_t}$ ) van de alveolaire gassen (in de luchtwegen) van A steeds m keer zo groot als dat van B, dus:

$$V_{DA_t} / V_{DB_t} = m \quad (5.7)$$

Tijdens het veranderen van het *totale* volume der luchtwegen gedurende een expiratie, blijft de bovengenoemde verhouding gehandhaafd. Na deze eerste expiratie, willen wij de daarop volgende eerste *inspiratie* beschouwen.

De *inademing* mag als het tegengestelde van de uitademing beschouwd worden. Na de voorafgaande uitademing zijn de luchtwegen en de mond gevuld met He-houdende alveolaire lucht, die als "retourlucht" weer wordt ingeademd. Onder de voorwaarde, dat bij deze inademing meteen verse kamerlucht ingeademd wordt (geen herademing van uitademingslucht buiten het lichaam), is bij het begin van de inademing een vrij scherp concentratiefront bij de lippen (of bij de neusopening of adembuisopening) aanwezig. De frontbeweging geschiedt nu als een teruggedraaide film van de uitademing. Zodoende bereiken de fronten vanuit de mond gelijktijdig de ingangen van de alveolen en vullen de alveolen zich met een flow, die lineair evenredig is met hun inhoud, waardoor voor de inspiratie vergelijkingen op te schrijven zijn die analoog zijn aan de vergelijkingen (5.3), (5.4), (5.5), (5.6) en (5.7). A ademt een m keer zo groot gasvolume in als B, waardoor zowel de inhoud van A als die van B relatief even sterk toeneemt, zodat de heliumconcentraties van

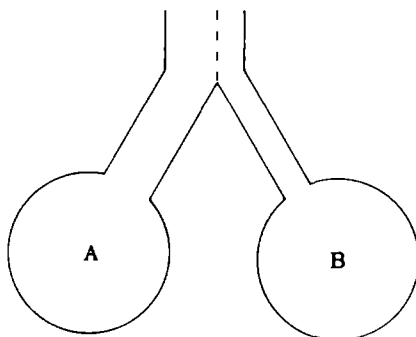
A en B in gelijke mate afnemen en dus de verhouding tussen deze concentraties gelijk blijft indien de alveolen worden verdund met helium-vrije lucht. In de retourlucht waarvan het ingeademde volume voor A  $n$  keer zo groot is als van B, zit wel helium, met een gemiddelde partiële concentratie, die tussen die van A en B (op het moment van inademensbegin) in ligt. Hierdoor zal A in verhouding tot B relatief meer ontvangen, waardoor het verschil tussen de fractionele heliumconcentraties der beide longdelen afneemt. Deze gang van zaken herhaalt zich bij elke volgende inademing, waardoor het verschil steeds sterker afneemt en tenslotte verwaarloosbaar klein wordt. Indien tussen A en B oorspronkelijk geen verschil was, dus als in vergelijking (5.2) de  $n = 1$  is, dan blijft dit zo bij gelijkmatige ademhaling. Ook indien er meer longdelen zijn dan alleen A en B, zal op deze wijze de inademing van de retourlucht nivellerend werken op de fractionele gasconcentraties der verschillende delen. Weliswaar zouden in een gelijkmatig geventileerde long na inademen van He, de fractionele concentraties van dit gas in alle longdelen gelijk zijn, maar de bovengenoemde beschouwing heeft aangetoond, dat zelfs bij veronderstelling van primair ongelijke fractionele concentraties de daaropvolgende ademdeugen bij gelijkmatige ventilatienivellerend werken ( $n$  gaat naar 1). De verversing is dus gelijkmatig, wat zelfs bij de net genoemde veronderstelling  $R_{\min}$  en de helling van het alveolaire plateau praktisch nul doet zijn. Er zijn complicerende factoren, zoals de veranderende absolute maten van de luchtwegentijdens in- en expiratie, maar bij gezonde longen zal de inademingsfilm ongeveer het omgekeerde zijn van de expiratiefilm, zodat de uitkomsten van de voorgaande beschouwingen in grote trekken geldig blijven.

Conclusie is, dat bij gezonde longen met gelijkmatige verversing van de gehele long, de  $R_{\text{He}}$  zeer klein is en het alveolair plateau van de heliumcurve tijdens rustig ademen horizontaal is. Deze gelijkmatige ventilatie van de long wordt veroorzaakt door de synchronisatie tijdens de inademing, hetgeen indirect gemeten wordt (met  $R_{\min}$ ) door synchronisatie tijdens de uitademing.



## B. BESPREKING VAN DE HELIUMCURVEN BIJ ASTHMA EN BIJ EMPHYSEEM

Om te kunnen begrijpen, waarom de  $R_{He}$  en  $R_{CO_2}$  in pathologische gevallen en in het bijzonder bij emphyseem verhoogd zijn, moeten wij het ontstaan van de He- en  $CO_2$ -curven in die gevallen bespreken. Hierbij kunnen wij ons niet beperken tot de R en dus tot de exponentiële fase van deze curve, maar moeten wij de gehele curve o.a. ook de alveolaire fase in discussie betrekken, omdat de fasen volgens hoofdstuk 2 niet gescheiden behandeld kunnen worden. Wij beginnen met de He-curve van patiënten met asthma en daarna van die met emphyseem in welk laatste wij het meest geïnteresseerd zijn omdat het zo moeilijk is om de aanwezigheid hiervan *in vivo* aan te tonen, hetgeen bij gelijktijdige aanwezigheid van asthma nog moeilijker wordt.



Figuur 72

Twee ongelijk functionerende longdelen (asthma) met een kleine  $R_{He}$   
Two lung parts, functioning differently (asthma), with a small  $R_{He}$

Bij asthma zien wij meestal een kleine  $R_{He}$  en een grote helling ( $M_{He}$ ) van het alveolaire plateau. De kleine  $R_{He}$  impliceert een gelijktijdig of heel dicht op elkaar aankomen van de fronten van de longdelen die nog goed functioneren, hetgeen betekent dat de snelheden van de fronten, gaande van het betreffende longdeel naar de mond, praktisch even groot zijn. Dit kan gebeuren zoals dit schematisch is weergegeven in figuur 72, waarbij in tegenstelling tot A longdeel B een slecht ventilerend deel is, met hoger FRC en kleiner volume van de luchtwegen dan A. Even

snel als het goed ventilerende longdeel kan het slecht ventilerende longdeel zijn concentratiefronten naar de mond zenden, ondanks de relatief kleine flow, doordat deze door vernauwde luchtwegen met een kleiner bronchial pathway naar de mond gaat (flow/doorsnede = lineaire snelheid).

De grote helling van het alveolaire plateau ontstaat doordat de slechtst geventileerde delen de hoogste  $F_{He}$  hebben, en hun aandeel in de uitademingslucht geleidelijk aan stijgt (fig.33). Doordat bij asthma bronchiale de ergste luchtwegvernauwingen in het algemeen centraal gelegen zijn (b.v. in de bronchiën), hebben grote groepen alveoli, gelegen achter *een* bronchusvernauwing, eenzelfde gedrag zodat zij gelijktijdig en even snel ademen en dezelfde  $F_{He}$  hebben. Door geleidelijk aan in toenemende mate bijmengen van de meer He bevattende gasinhoud van deze tamelijk grote longgebieden achter de vernauwingen, verloopt het toenemen van de  $F_{He}$  vloeiend en vaak lineair, d.w.z. dat de  $F_{He}$ -helling dan constant is.

Tijdens een asthma-aanval, zal door de grote toename van de maten van de luchtwegen in de long, perifeer van een bronchusvernauwing, de ruimte  $V_W$  van fig.7 (verdeeld over de luchtwegen) vergroot zijn en bovendien de diffusie-uitwisseling in de gasfase door de grotere diameters minder snel zijn, waardoor de fronten minder recht blijven hetgeen een grotere  $R_{He}$  geeft. Om de specifieke diagnose van asthma te kunnen stellen en af te grenzen tegen andere aandoeningen, moeten wij een patiënt meten als hij buiten een aanval in een zo goed mogelijke conditie is.

Bij ernstig emphyseem ledigen de slecht geventileerde emphysema-teuze (kleine) longdelen zichzelf zo langzaam en hebben daarbij zo'n slappe wand, dat de goed geventileerde delen in de onmiddellijke nabijheid onder extra druk worden gezet zodat deze zich *sneller* ledigen dan normaal. Doordat de respiratoire bronchiolen en andere verslappingen, met bijbehorende check valves, zo bijzonder sterk perifeer gelegen zijn, is de weg die twee nabuurfrenten, van gestoorde en ongestoorde longdelen, zeer lang en is het tijdsverschil hierdoor bij de aankomst in de mond zeer groot. Dit is *een* van de redenen, waarom hier een grote kromming in de He-curve op zal treden hetgeen in het

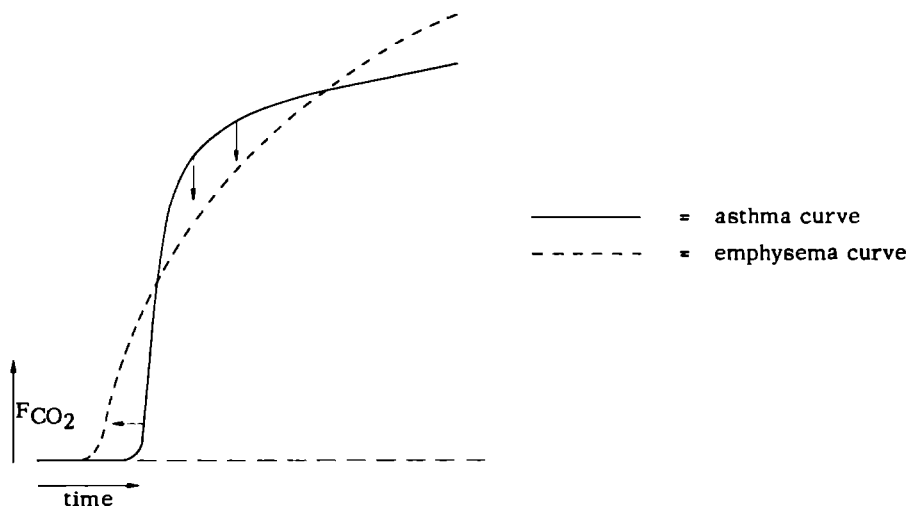
bijzonder het geval zal zijn, indien de emphysemateuze longdelen fijn verspreid zitten tussen goede longdelen, zoals dit het geval is bij centrilobulair emphyseem. Bij emphyseem is er een enorm groot aantal pathologische *vertraagde* fronten, die ieder een eigen specifieke snelheid hebben. Daartegenover ondervinden de gezonde longdelen ieder een (andere) druk van de emphysemateuze (slappe) buurdelen, waardoor de bijbehorende eerst aankomende fronten met verschillende kracht zullen worden versneld en op verschillende tijdstippen *vroeger* dan in de curve van een gezond mens of van een patiënt met asthma bronchiale zullen verschijnen. De aankomst van de fronten geschiedt bij longemphyseem zodoende over een grotere tijd uitgespreid, waardoor de kromming minder sterk wordt en de  $R_{He}$  hierdoor groter wordt (zie b.v. fig.51, kromme 3, resp.4).

### C. BESPREKING VAN DE KOOLDIOXIDECURVEN BIJ ASTHMA EN BIJ EMPHYSEEM

Na de heliumcurven van asthma en emphyseem besproken te hebben moeten wij nu overgaan op de kooldioxidecurven van deze pathologische gevallen. De  $RCO_2$  in de curven van in goede conditie verkerende astmapatiënten is laag, evenals die van gezonden. Een invloed van de perfusie (bloeddoorstroming) van de long op de  $RCO_2$  bij astmapatiënten is niet te bespeuren, zodat wij kunnen aannemen dat de perfusie daarbij niet of weinig gestoord is, tot welke conclusie ook Scherrer (44) en Bates en Christie (3) komen. Dit is ook wel begrijpelijk, omdat het bloed in alle capillairen van de long (zelfs tijdens asthma-aanvallen) ongeveer dezelfde druk ondervindt, in tegenstelling tot emphyseem waar lokale drukverschillen kunnen optreden, die in een ongelijkmatige perfusie resulteren, mede t.g.v. destructie van bloedvaten. Indien er capillairen zouden bestaan, die niet onderworpen waren aan een extra gasdruk, dan zou het bloed hier in grotere hoeveelheden doorheen stromen, zodat een longperfusie zou ontstaan, die wel afhankelijk is van de ventilatieverdeling in de long, (wat bij emphyseem het geval is), het-

geen de  $R_{CO_2}$  zou vergroten.

Als wij de  $CO_2$ -curven van respectievelijk een asthma- en een emphyseempatiënt met elkaar vergelijken, komt er een opvallend verschil te voorschijn. Het eerste gedeelte van de emphyseemcurve is lager dan het eerste gedeelte van de asthmacurve indien het nulpunt van de tijdas voor beide curven gelijk wordt genomen, hetgeen in fig. 73 is te zien.



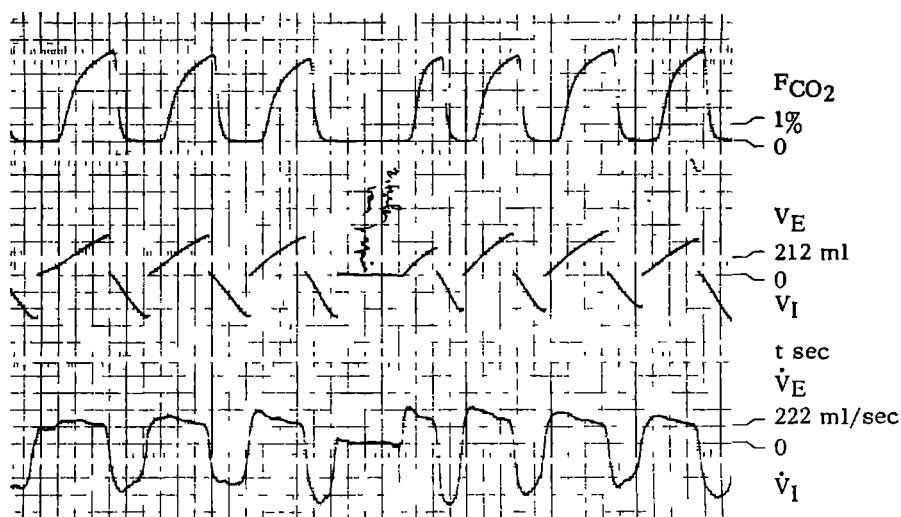
Figuur 73

Verskil tussen een asthma- en een emphyseem-kooldioxidecurve  
Difference between an asthma  $CO_2$  curve and an emphysema  $CO_2$  curve

Dit hoogteverschil moet toegeschreven worden aan de verhoging van de verhouding  $\dot{V}_A/\dot{Q}_C$  van het bijbehorende longgedeelte, hetgeen ook de oorzaak was van de verschillende  $F_{CO_2}$  in fig.55; dit is relatieve hypoperfusie. Deze verklaring van de daling werd reeds gegeven door Dubois (17) en door Briscoe en Cournand (8, hun fig.3).

Indien een emphyseempatiënt, na een normale inademing zijn adem inhoudt gedurende circa twee seconden, verdwijnt dit hoogteverschil onmiddellijk en de  $R_{CO_2}$  zal daarbij aanzienlijk verkleind worden tot ongeveer de waarde van  $R_{He}$  (zie fig.74).

De hoeveelheid bloed die per ademteug doorgestroomd is, is groter geworden gedurende het ademinhouden. Tegelijkertijd is de  $\dot{V}_A$  per



Figuur 74

Een emphyseempatiënt houdt spontaan even de adem in  
De eerstvolgende uitademing heeft een verminderde  $R_{CO_2}$ .

De schaal is gelijk aan die van fig.56.

An emphysema patient spontaneously holds his breath

The next expiration has a diminished  $R_{CO_2}$ .

Scale is the same as in fig.56.

ademteug in fig.74 constant gebleven, zodat de  $\dot{V}_A/\dot{Q}_C$  per ademteug verlaagd is en diensgevolge de  $F_{CO_2}$  in elk longdeel gestegen is. Het duidelijkst is dit te zien in het eerste gedeelte van de  $CO_2$ -curve, waar de  $\dot{V}_A/\dot{Q}_C$  verhouding primair het hoogst is, dus de  $F_{CO_2}$  primair het laagst is en daarom de  $F_{CO_2}$ - stijging t.g.v. adem inhouden het duidelijkst zichtbaar is, hetgeen in overeenstemming is met de wetten van de diffusie, omdat een concentratiestijging (in de alveolen) des te sneller zal plaatsvinden naarmate de verschillen groter zijn in concentratie tussen gemengd veneus bloed en alveolen. Overigens kan een vereffening van de alveolaire  $CO_2$ -concentratie tussen verschillende longdelen ook nog bevorderd worden door diffusie in de gasfase door de poriën van Kohn en door de vergrote fenestrae (6).

Op deze wijze kan men in de  $CO_2$ -curve van een gewone ademhaling van een emphyseempatiënt de ongelijkmatige verdeling van de perfusie zien, hetgeen speciaal het geval is in de exponentiële fase waar de  $R_{CO_2}$

wordt gemeten. De meer ongelijkmatige distributie van  $\dot{V}_A/\dot{Q}_C$  en speciaal de toegenomen waarden van deze verhouding in de goed geventileerde longdelen (alveolaire doderuimte-effect) zullen zich manifesteren in een grotere  $R_{CO_2}$ :

#### D. DISCUSSIE OVER DE OORZAKEN VAN EMPHYSEEM

De voorgaande regel doet de vraag rijzen wat de oorzaken kunnen zijn van het feit dat de ventilatie-perfusieverhouding voor emphyseempatiënten hoger is dan voor asthmapatiënten. Indien wij in fig. 73 de  $F_{CO_2}$ -curven van een emphyseem- en van een asthmapatiënt met elkaar vergelijken, kan men zeggen dat de verhoging in  $\dot{V}_A/\dot{Q}_C$  in de eerste delen van de curve van een uitademing voor emphyseempatiënten niet toegeschreven kan worden aan een verandering van  $\dot{V}_A$  gedurende die uitademing, aangezien de flowpatronen van beide typen patiënten aan elkaar gelijk zijn. Evenmin is deze toename in  $\dot{V}_A/\dot{Q}_C$  toe te schrijven aan uitsluitend de ongelijkmatigheid van de ventilatie, want iedere verandering in de ventilatieverdeling alleen is te zien in de  $R_{He}$ , en de  $R_{CO_2}$  is praktisch altijd veel groter dan de  $R_{He}$ .

Om dit probleem op te lossen, willen wij de oorzaken nagaan van de verandering van de  $\dot{V}_A/\dot{Q}_C$ -verhouding bij overigens constante  $\dot{V}_A$ . Er kunnen drie groepen van oorzaken zijn, n.l. geometrische, mechanische en chemische.

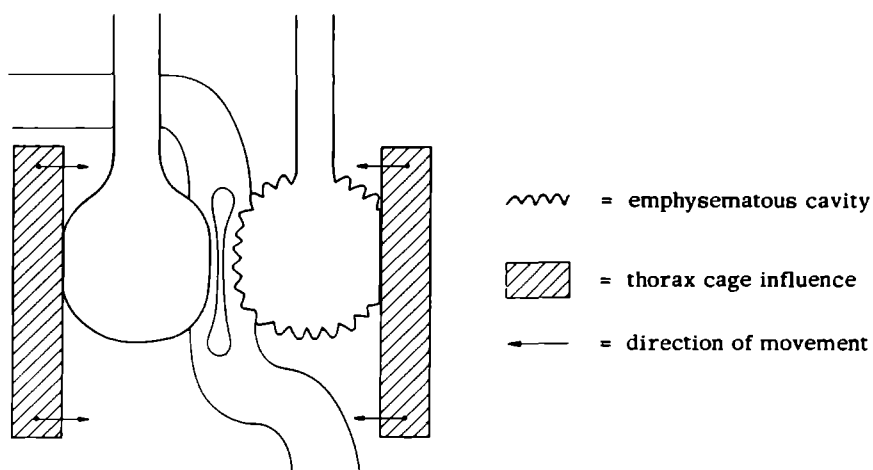
De *geometrische* oorzaak is gebaseerd op de uitrekking, die specifiek is voor alle soorten emphyseem, met het optreden van holten die gelegen zijn in de omgeving van normale onaangetaste alveolen en luchtwegen.

Indien nu op een plaats in de long gedurende een expiratie een hogere locale druk of een lagere elasticiteitsmodulus optreedt (b.v. door ontsteking van perifere luchtwegen of door andere oorzaken), dan zal het volume van deze pathologische holten relatief *meer* vergroot worden dan dat van de omgevende weefsels. Door deze abnormaal sterke uitrekking van de wanden van de emphysemateuze holten, kunnen ook capillairen of

grotere bloedvaten verlengd en vernauwd worden. Omdat de weerstand van een buis (capillair) evenredig is met de lengte en omgekeerd evenredig met de straal tot de vierde macht, vindt om geometrische redenen een flinke toename van de weerstand plaats.

Door metingen is bekend dat deze gedilateerde "slow lung spaces" een vermindering in bloeddorstroming hebben in verhouding tot hun volume (8, p.310), d.w.z. vergroting van de  $\dot{V}_A/\dot{Q}_C$  verhouding optreedt bij constante  $\dot{V}_A$ .

Naast deze geometrische is er ook een *mechanische* oorzaak werkzaam (zie fig.75).



Figuur 75

Schema van de mechanische invloed van een emphysemateus longdeel op de perfusie van een goed gezond longdeel

Outline of the mechanical influence of an emphysematous lung part on the perfusion of a healthy lung part

In evenredigheid met de groei in diameter van de emphysemateuze holte, zal de druk van de wand ervan op het omringende weefsel toenemen tijdens een gewone uitademing. Dit wordt veroorzaakt doordat de emphysemateuze holte niet vrij is opgehangen, maar omgeven is door goed geventileerd weefsel, dat indrukbaar is (zie fig.75). Deze druk zal dan ook uitwerken op de bloedvaten en capillairen van de omringende weefsels die ingedrukt worden. De druk zal eerst door de bloedvaten

worden opgevangen en zal deze deformeren, terwijl de omgevende luchtholten minder zullen worden vervormd. Deze krijgen hierdoor een toegenomen  $\dot{V}_A/\dot{Q}_C$ . Hierdoor zal de  $F_{CO_2}$  zakken en de  $R_{CO_2}$  stijgen, terwijl de  $R_{He}$  bijna gelijk blijft. In latere fasen van het emphyseem, zal de uitademingsdruk in de emphyseemholten sterk stijgen door checkvalves en andere grote secundaire obstructies in de luchtwegen waarin de holte uitmondt. Hierdoor zal de uitademingsdruk op de omringende goed geventileerde weefsels zodanig toenemen, dat er een *versnelde* uitademing van de goede longdelen zal optreden (zie fig.73: onderste pijl). Tengevolge hiervan wordt de  $R_{He}$  groter. Tegelijkertijd zal de  $\dot{V}_A/\dot{Q}_C$  van de omgevende weefsels nog meer stijgen, waardoor tevens de  $R_{CO_2}$  nog meer stijgt. Het is duidelijk dat de  $R_{He}$  niet zal toenemen, voordat het emphyseem ernstige vorm aan heeft genomen, zodoende geeft de  $R_{CO_2}$  een snellere responsie op beginnend emphyseem dan de  $R_{He}$ .

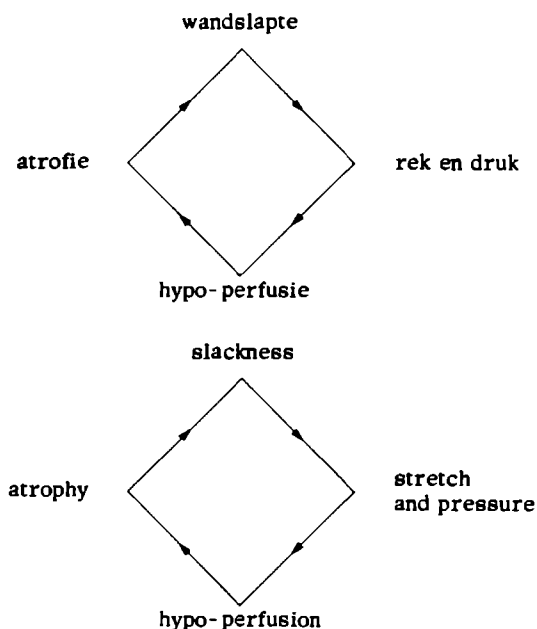
Een secundaire verhoging van de  $\dot{V}_A/\dot{Q}_C$  in de emphysemateuze holten kan ook veroorzaakt worden door *chemische* oorzaken. Wanneer in deze holten tengevolge van de slechte ventilatie primair een verlaagde  $\dot{V}_A/\dot{Q}_C$  (door daling van  $\dot{V}$ ) aanwezig is, dan kan lokale hypoxie (37, 40) mogelijkwerwijs vasoconstrictie veroorzaken (32, 11, 24), waardoor de bloeddorstroming een grotere weerstand ondervindt en de  $\dot{V}_A/\dot{Q}_C$  vergroot wordt (omdat  $\dot{Q}_C$  verlaagd wordt).

Wat betreft het mogelijke inzicht vanuit deze drie oorzaken van vergrote  $\dot{V}_A/\dot{Q}_C$  op de etiologie en de pathologie van het emphyseem wordt, aangezien er overstelpend veel literatuur over is, naar enkele overzichtsartikelen (46, 57, 3: blz. 224-227) verwezen.

Een *nieuw* inzicht in de etiologie van emphyseem zou men kunnen verkrijgen, indien men zich zou afvragen wat de mogelijke bijdrage van de *luchtwegen* is. Als illustratie voor de belangrijkheid van deze bijdrage is te vermelden, dat Horsfield, c.s. (25) in 1966 hebben bewezen, dat centrilobulair emphyseem in de respiratoire bronchiolen begint (zie ook fig.11). Deze luchtwegen kunnen weliswaar in verband met de alveolen beschouwd worden, omdat in het bijzonder de wand van de kleinste luchtwegen grotendeels uit de wand van de alveolen be-



staan, maar de luchtwegen kunnen als zelfstandige eenheden op hun beurt weer invloed hebben op de alveolen. Duidelijk is hierbij, dat een vicieuze cirkel zou kunnen optreden (fig.76), waarbij een afname van de bloedstroom belemmerend werkt op de voeding van de wanden, waardoor deze zouden kunnen verslappen.



Figuur 76  
 Vereenvoudigd schema van onderlinge beïnvloedingen van factoren  
 bij het ontstaan en het toenemen van emphyseem  
 Simplified diagram of mutual influences of various factors  
 during the origin and the development of emphysema

Tijdens een uitademing zullen deze *slappe* delen van de wand (van bijvoorbeeld respiratoire bronchiolen) enigszins in de luchtweg gezogen worden, waardoor die wanddelen enigszins worden uitgerekt en dus de weerstand in de bloedvaten stijgt en de doorbloeding nog minder wordt. Hierdoor is de vicieuze cirkel (fig.76) gesloten en wordt de wand steeds slapper. Tegelijkertijd zal door het in de luchtweg gezogen weefsel een obstructie van de uitademing optreden met verhoging van de gasdruk perifeer hiervan. Door deze *druk* wordt de perfusie in de

slappe luchtwegwand nog meer belemmerd zodat ook daardoor een vicieuze cirkel (fig. 76) ontstaat. Dit proces zal zich ook naar de omgevende longdelen voortplanten.

In een normale long zal de druk, die tijdens een gewone uitademing in de alveolen en de daardoor omgeven holten ontstaat, in evenwicht zijn met de gasdruk die de aangrenzende luchtwegen openhoudt. Door *vermindering* van de sterkte van de wand van de aangrenzende luchtweg verschuift dit evenwicht, d.w.z. dan gaat de luchtweg tijdens een gewone uitademing een weinig in elkaar zitten (checkvalve-achtig), waardoor de perifere gasdruk stijgt bij een expiratie, waardoor de vicieuze cirkel op gang gebracht wordt. Door de druk wordt de perfusie (en de voeding) ook in het perifere longgedeelte belemmerd, waardoor ook daar atrofie zal optreden. Door de steeds verdergaande atrofie van de luchtwegwand zullen alle naburige weefsels aangetast worden, waarbij uiteindelijk alleen de grote bloedvaten overblijven en zodoende gaten in de long ontstaan, hetgeen men ziet bij *centrolobulair* emphyseem.

Indien *enkele* grote luchtwegen zeer slap zijn, bijvoorbeeld door ouderdom, dan kunnen deze tijdens een expiratie dichtklappen door de druk van de omgevende longdelen. Perifeer van zo'n checkvalve treedt gasdrukverhoging met perfusie- en voedingsvermindering op, hetgeen tot homogene atrofie leidt, te zien bij *panlobulair* (panacineus) longemphyseem.

Onder de vele mogelijke oorzaken van wandslapte noemen wij bronchiolitis (die vaak chronische bronchitis begeleidt), atrofie via chemische stoffen die op ingeademde koolstofdeeltjes aanwezig zijn, beïnvloeding vanuit de bloedbaan door toediening van chemische stoffen, maar ook b.v. ouderdom.

## E. CONCLUSIE OVER ASTHMA, CENTRILOBULAIR EN PANLOBULAIR EMPHYSEEM

Samenvattend kunnen wij over asthma, emphyseem en de minimum

kromtestralen het volgende zeggen: Door de empirisch gevonden relatie tussen  $R_{\text{He}}$  en  $R_{\text{CO}_2}$  en emphyseem is de samenhang hiertussen nagegaan. Geconcludeerd is, dat het verschil van  $R_{\text{CO}_2}$  en  $R_{\text{He}}$  een maat is voor de ongelijkmatigheid in distributie van de perfusie in de long. Aangezien  $R_{\text{He}}$  niet zo sterk varieert, is de  $R_{\text{CO}_2}$  op zichzelf in de meeste gevallen een voldoende indicatie. Het verschil tussen asthma en emphyseem kan daardoor worden gevonden. Bij asthma zijn de grote luchtwegen aan het verstoppert en alle longalveolen zijn uitgerekt waardoor ze allen een bijna gelijke perfusie hebben, en indien er tijdelijk een ongelijkmatige distributie van de perfusie is, dan treedt dit op tussen grote homogene longdelen, die gescheiden zijn door stevige anatomische grenzen. De  $R_{\text{CO}_2}$  is dienovereenkomstig klein. Bij emphyseem (met of zonder asthma) zijn diverse acinusdelen (51) uitgerekt of zelfs gedestruëerd, terwijl ertussen en naast alveolen aanwezig zijn, die normaal ventileren. Deze alternerende groepen liggen fijn verspreid, waardoor er een gevarieerde ongelijkmatige distributie is van de perfusie. De  $R_{\text{CO}_2}$  is daarom groot en zal groeien in evenredigheid met de toenemende mate van emphyseem, waarbij de verschillen tussen de naburige groepen alveolen groter worden.

Tenslotte kunnen wij trachten om de *klinische* diagnose emphyseem nog verder te differentiëren. Daartoe willen wij ons bedenken, dat het emphyseem in twee hoofdgroepen uiteen valt, n.l. centrilobulair en panlobulair emphyseem. Aangezien de checkvalves en andere slappe luchtwegdelen van het panlobulaire emphyseem meer centraal zijn gelegen dan die van het centrilobulaire, zou men met een analoge redenering als voor asthma kunnen aannemen, dat voor het eerstgenoemde soort emphyseem geen verhoogde  $R_{\text{min}}$  wordt veroorzaakt. In de theorie van longmodel 1 in hoofdstuk 2 hebben wij bovendien gezien, dat speciaal de pathologische longstructuur van het centrilobulaire emphyseem aanleiding geeft tot verhoogde waarden van  $R_{\text{min}}$ . Als derde argument kunnen wij naar voren brengen dat voor een vergrote  $R_{\text{CO}_2}$  een fijn verdeelde ongelijkmatigheid van de bloedperfusie van belang is, hetgeen wel bij centrilobulair maar niet bij panlobulair emphyseem optreedt. Gezien deze drie redenen zou het mogelijk kunnen zijn, dat wij niet mo-

gen zeggen dat iedere vorm van emphyseem een verhoogde  $R_{CO_2}$  zou geven, maar dat het veel waarschijnlijker is dat alleen de centrilobulaire vorm dit veroorzaakt. Aangezien volgens een meting van Snider (45) op 35 patiënten met longemphyseem er 30 de centrilobulaire vorm hebben, terwijl de overige zuivere panlobulaire emphyseem hebben, zou men wellicht toch voor de meeste gevallen van emphyseem de  $R_{CO_2}$  bij de diagnostiek kunnen gebruiken. In dit verband is te wijzen op een andere parameter van gestoorde longfunctie,  $M_1$  (blz. 94 en fig. 62) die bij iedere vorm van emphyseem gestoord schijnt te kunnen zijn. Hieruit zou de interessante conclusie getrokken kunnen worden, dat het panlobulaire emphyseem op betrekkelijk eenvoudige wijze te herkennen is wanneer bij het longfunctieonderzoek een duidelijk pathologische  $M_1$  samengaat met een desondanks normale (of opvallend weinig gestoorde)  $R_{CO_2}$ .

Op deze wijze zouden  $R_{He}$ ,  $R_{CO_2}$  en  $M_1$  het mogelijk maken om *meer specifieke* klinische diagnoses te stellen.

## SAMENVATTING

### HOOFDSTUK I: INLEIDING

De ongelijkmatige verdeling van ventilatie, perfusie en diffusie evenals van hun onderlinge verhoudingen in de long, is bij veel ziekten van longen en bloedsomloop van grote betekenis. Een mogelijkheid ter beoordeling van deze verdelingen bestaat in de continue registratie van de fractionele concentraties van gassen, zoals He, CO<sub>2</sub> en O<sub>2</sub> gedurende uitademing. Zo'n expiratiecurve bestaat uit een aantal fasen (fig.4): Eerst komt een voortzetting van het inademingsdeel tengevolge van uitademing van onveranderde inademingslucht uit de dode ruimte der luchtwegen, dan komt een steile stijgende overgangsfase, die over een exponentiële fase in de vlakke alveolaire fase overgaat; in pathologische gevallen kan practisch de gehele curve exponentieel zijn.

### HOOFDSTUK II: THEORIE

Op grond van een eenvoudig longmodel met een ballon en een buis met soms plaatselijk een verwijding (fig.7) kan men voor het exponentiële deel van de expiratiecurve een exponentiële functie afleiden (fig. 8 en 9, vergelijkingen (2.3), (2.5), (2.7) en (2.8)), uitgaande van de onderstelling dat de fractionele concentratie van een uitgeademd gas zich in de tijd recht evenredig met het concentratieverschil tussen ballon en buis verandert (vergelijkingen (2.1), (2.2) en (2.3); de evenredigheidsconstante is gelijk aan het quotient van de waarden van gasflow (debiet) en plaatselijk vergrote luchtwegvolume en is weer te geven met de reciproke tijdconstante (T). Aangetoond wordt, dat de tijdconstante als

minimum kromtestraal ( $R_{\min}$ : fig.5) van de exponentiële fase kan worden uitgedrukt. Bij constante gasstroming zijn  $T$  en  $R_{\min}$  dan een maat voor het in pathologische gevallen plaatselijk vergrote buisvolume (fig. 11). Deze  $R_{\min}$  wordt als diagnostisch criterium voorgesteld ter beoordeling van bepaalde longziekten.

Om in gevallen, die gecompliceerder zijn dan dit eenvoudige model, de fractionele concentratiecurve te kunnen construeren en daarmee te interpreteren, is een beschouwing over het gedrag van de gasconcentratiefronten bij inademing en uitademing nodig. De fronten tussen de met buitenlucht gevulde luchtwegen en de anders samengestelde alveolenlucht op het ogenblik van expiratiebegin, worden gedurende het transport door de luchtwegen naar de mond afhankelijk van de soort van stroming vervormd (fig.12). Bij de laminaire stroming (fig. 14) is een veel sterkere vervorming van het front te verwachten dan bij turbulente (fig.13) of overgangsstroming (fig.15). Ondanks het parabolische stromingsprofiel wordt echter ook bij laminaire stroming van een gas door een buis het gasconcentratiefront onvervormd verschoven wegens de snelle zijwaartse diffusie van de gasmoleculen, ook wanneer een deel van het gas oplost in een dunne vloeistoflaag aan de buiswand. Bovendien wordt de parabolische vervorming van het laminaire stromingsfront tegengewerkt door de anatomische structuur der longen (fig.10 en 17), waarbij in de terminale elementen (alveolen, fig.18; alveolaire zakken, fig.19; atria en alveolaire ducten; randstandige alveolen, fig.20) optredende negatieve beginfronten geleidelijk aan rechter worden. Verder heeft het samenstromen van lucht vanuit kleine luchtwegen in grotere een frontafplattende invloed (fig.21). Op deze gronden kan aangenomen worden, dat een in de alveolen beginnend front gedurende het transport door de luchtwegen afgeplat blijft, wat in omgekeerde richting ook voor de uitademing geldt. Na hun baan door het bronchiaalsysteem worden de gasmoleculen door wervels na de glottis vermengd. Daarom is de momentane gemiddelde fractionele gasconcentratie van de expiratielucht gelijk aan de som van de momentane producten van flow keer concentratie uit ieder apart longdeel, gedeeld door de momentane totale flow. Daarmede laten zich de fractionele

gasconcentratiecurven voor verschillende modelgevallen construeren (fig.24 tot 42). Hoe meer de fronten vervormd worden, des te groter de exponentiële fase wordt.

Bij de analyse van de kromte van de exponentiële fase moet bedacht worden, dat het front gedurende het transport door de aanzuigslang naar het meetinstrument kunstmatig vervormd kan worden, wat ook voor het inademingsfront geldt en zich in de kromming van de steile overgang van de alveolaire fase naar de inademingsconcentratie uit (fig.22). Dit artefact kan in rekening gebracht worden door de inspiratoire minimum kromtestraal in mindering te brengen van die van de exponentiële fase, dus  $R_{\min} = R_E - R_I$ .

Bij een longmodel van twee modellen met gelijke dode ruimten, gelijke volumina bij begin der uitademing die gelijktijdig begint met een ademvolumedat drie keer zo groot is als de dode ruimte van de luchtweg, gelijke flow en gelijke fractionele gasconcentratie ontstaat door de gelijktijdige aankomst van de fronten in de mond een uitademingsgasconcentratiecurve met  $R_{\min} = 0$  of  $R_E = R_I$  (fig.24). Bij een weinig oplosbaar gas (zoals helium) is de alveolaire fase horizontaal, wanneer de verhouding van de beide flows op ieder moment constant is (fig.25 en 26), wat zelfs bij ongelijke gasconcentraties geldt. Bij ongelijk begin der uitademing (fig.27 en 28) of bij ongelijke stromingen, maar met gelijke gasconcentraties (fig.29 en 30), treden andere curven op, die toch weer  $R_{\min} = 0$  en een horizontaal plateau bezitten. Wanneer daarentegen de gasconcentraties verschillend zijn en tegelijkertijd de stroming van de goed geventileerde gebieden eerder afneemt of ophoudt (zoals bij veel longafwijkingen), treedt in het alveolaire plateau een positieve helling op (fig.31, 32 en 33). Wanneer de stroming der slecht geventileerde gebieden eerder vermindert, dan ontstaat een negatieve helling van het alveolaire plateau (fig.34).

In analogie met de longlobben wordt ook een longmodel met 5 balonnen beschreven. Bij volledige gelijkheid der voorwaarden in alle balonnen ontstaan weer uitademingscurven met  $R_{\min} = 0$  en met horizontaal plateau (zoals bij fig.24, 25 en 26). Wanneer de flows in de diverse balonnen daarentegen verschillend zijn, komen de fronten op ongelijke

tijden aan (fig.35 en 36); wanneer zeer veel fronten op verschillende tijden aankomen, dan ontstaat tenslotte een afgeronde curve met langere exponentiële fase en vergrote  $R_{\min}$ . Zijn bovendien de gasconcentraties ongelijk, dan heeft de alveolaire fase een positieve helling, die vooral bij diepe en verlengde uitademing duidelijk zichtbaar wordt (fig. 38).

De op zichzelf trapvormige figuur van de op verschillende tijden aankomende fronten in de uitademingscurve wordt afgerond door verdikking der fronten gedurende het transport tengevolge van longitudinale diffusie en door het optreden van wervelingen (fig.39 en 40).  $R_{\min}$  neemt bij niet gelijktijdige aankomst der fronten des te meer toe, naarmate de tussenpauzen groter zijn en naarmate er minder fronten voorhanden zijn (fig.41 en 42). Op deze wijze kunnen de fasen van de experimentele fractionele concentratiecurven gedurende de uitademing (fig.4) geïnterpreteerd worden (fig.43). Het blijkt dan dat de overgangsfase en de exponentiële fase door de aankomst der fronten bepaald wordt en zodoende de bijdrage van plaatselijke gebieden in de long weerspiegelen.  $R_{\min}$  is dus een maat voor de ongelijkmatigheid der stroomsnelheden en daarmede der tijdpunten van aankomst der fronten van gelijke of verschillende gasconcentraties. De helling van het alveolaire plateau is een maat voor de ongelijkmatigheid van het leegstromen van de verschillende alveolen.

Er zijn 4 principiële oorzaken voor een grotere  $R_{\min}$ , namelijk het voorkomen van luchtwegverbredingen, de vertraging in aankomst van bepaalde fronten, het dikker worden van de fronten en de concentratietoename van later aankomende fronten.

Soortgelijke overwegingen kunnen ook voor  $\text{CO}_2$  (en  $\text{O}_2$ ) gelden, waarbij hier naast de ventilatie ook de perfusie een rol speelt. Eenvoudigheidshalve is voor de minimum kromtestralen van He en  $\text{CO}_2$  het symbool "min" weggelaten, dus  $R_{\text{He}}$  en  $R_{\text{CO}_2}$ .



### HOOFDSTUK III: METHODE

De liggende proefpersoon ademt rustig in een gesloten spirometer-systeem (pulmotest Godart). De He- en CO<sub>2</sub>-concentratiecurven worden met een kataferometer van Godart gemeten en gelijktijdig met de flow (pneumotachograaf) en het volume (integrator van de pneumotachograaf) met een 3-kanalige Hellige HE 4T-schrijver geregistreerd (b.v. fig.25, 26, 56, 57, 74). Het gas voor de kataferometer wordt met een constante snelheid van 6,3 ml/sec door een slang afgezogen. De responsietijd van de kataferometer is minder dan 0,1 sec voor 95% uitslag.

R<sub>min</sub> wordt met ondoorzichtige (fig.44) of doorzichtige (fig.45 en 46) schablonen gemeten. Een onderzoek van de afleesreproduceerbaarheid door verschillende onderzoekers (tabel 3) gaf maximale variaties van enkele honderdste seconden, zodat de R<sub>min</sub> op tiende seconden wordt afgerond. Verder werden onderzocht de fysiologische variatie van ademteug tot ademteug (b.v. R<sub>min</sub> = 0.118 ± SD 0.056 sec, zie ook tabel 6 eerste kolom), en de variatie van dag tot dag (tabel 4) en ook gedurende een heel jaar (tabel 5). De variaties van de R<sub>min</sub>-test werden ook met die van andere longfunctiewaarden vergeleken (tabel 6). Bij een normaal proefpersoon is R<sub>min</sub> gedurende drie maanden b.v. 0.172 ± SD 0.078 sec, terwijl deze waarde in pathologische gevallen ongeveer even variabel is als bij andere longfunctiemetingen.

Van vergelijking (2.7),  $F = F_A(1 - e^{-t/T})$ , werd de toepasselijkheid onderzocht, door  $\log(F - F_A)$  tegen de tijd  $t$  uit te zetten ( $F_A$  en  $F$  zijn de fractionele CO<sub>2</sub>-concentraties in alveolen en mond). Overeenkomstig de theoretische verwachting werd hierbij een  $F_A$  gevonden met een rechte in het gebied van de sterkste kromming van de exponentiële fase, met een reële waarde ( $F_A = 5,1$  % CO<sub>2</sub> bij een normaal proefpersoon, 3,4 % bij asthma en 8,2 % bij emphyseem; fig.47, 48 en 49). Bij meting van R<sub>min</sub> in mm bij verschillende papiersnelheden in mm/sec werd getoond, dat R<sub>min</sub>/papiersnelheid constant is (fig.50 en tabel 7). Zoals te verwachten was bleek R<sub>min</sub> in sec bij benadering onafhankelijk van de schrijvergevoeligheid. Om eventueel storende afwijkingen te ontgaan wordt aanbevolen om de curven met een gemiddelde hoogte van

ongeveer 2.5 cm en een papiersnelheid van 1 cm/sec te registreren.

Experimenteel werd gevonden, dat bij verschillende uitademingsflows bij dezelfde proefpersoon de waarde van  $R_{\min}$  kleiner wordt, maar niet lineair, bij vergroting van de flow (fig.52). Bij het uitzetten van  $R_{\min}$  tegen de expiratieflow ( $\dot{V}_E$ ) van gezonde proefpersonen liggende waarden van herhaalde bepalingen, tengevolge van de fysiologische variatie in een strooiingsband (fig.54), zodat een individuele voorspelling van de  $R_{\min}$  uit de expiratieflow of omgekeerd onmogelijk is. Van een duidelijke pathologische afwijking kan daarom slechts sprake zijn wanneer een bepaling van  $R_{\min}$  bij een patiënt met een bepaalde expiratieflow buiten deze band valt.

#### HOOFDSTUK IV: RESULTATEN

Uit bepalingen van  $R_{\min}$  bij gezonden wordt voor de trachea een frontdikte van hoogstens 4 cm berekend. Het bewijs ervoor, dat de pathologische helling van het alveolaire plateau door verandering in de verhouding tussen de flows uit de diverse longdelen ontstaat, wordt bij een patiënt met afsluiting van een longarterie geleverd, doordat tijdens bronchospirometrie de  $\text{CO}_2$ -curven uit de beide longdelen gescheiden worden. De minder doorbloede rechterlong heeft een lage  $F_{\text{CO}_2}$  (fig. 55), de linkerlong een normale waarde, beide met een positieve helling van het plateau. De gecombineerde uitademing van beide longen geeft een negatieve helling te zien (fig.56), omdat gedurende de uitademing de flow uit de rechterlong met lagere  $F_{\text{CO}_2}$  in vergelijking met de linkerlong geleidelijk groter wordt. In aansluiting op een heliuminwas heeft de minder goed geventileerde rechterlong na de eerste luchtinademing een iets hogere  $F_{\text{He}}$  dan de linkerlong; omdat gedurende de uitademing de flowbijdrage uit de rechterlong geleidelijk aan toeneemt, ontstaat hier een positieve helling (fig.57).

$R_{\text{He}}$ ,  $R_{\text{CO}_2}$  evenals  $(R_{\text{CO}_2} - R_{\text{He}})$  als maat voor het gedrag van de perfusie, werden met de betreffende diagnoses vergeleken (fig.58, tabel 8) die klinisch gesteld werden zonder gebruikmaking van de  $R_{\min}$ .

Hieruit bleek ook de mogelijkheid van een differentiatie tussen asthma en emphyseem:  $R_{CO_2} > 0,45$  sec,  $R_{He} > 0,35$  sec en  $(R_{CO_2} - R_{He}) > 0,45$  sec werden alleen bij emphyseempatiënten gevonden; de genoemde criteria zijn bij resp. 93 %, 44 % en 68 % van de door ons onderzochte emphyseempatiënten maar nooit voor asthmapatiënten zonder emphyseem vervuld. Herhaalde bepalingen van  $R_{min}$  (speciaal  $R_{CO_2}$ ) geven de mogelijkheid om de voortschrijding van het emphyseem te volgen.

Andere parameters der  $F_{He}$ - en  $F_{CO_2}$ -curven, die nuttig kunnen zijn voor het stellen der diagnose, zijn de helling van het plateau ( $G_{He}$  in fig.60), de helling van de verbindingsrechte tussen eindpunt van het plateau en het punt van de sterkste kromming der exponentiële fase van He ( $M_{He}$  in fig.60) en van  $CO_2$  ( $M_{CO_2}$ ). Deze hellingen (in %) worden vermenigvuldigd met de recorderpapiersnelheid (in cm/sec), daar ze van deze grootheden afhankelijk zijn (fig.61). Bij de He-curve werd nog een factor  $He_{1,5}$  gevonden, die het verloop bij verdiepte en verlengde uitademing tot uitdrukking brengt; 1,5 minuut na begin van de He-inwas (daarom  $He_{1,5}$ ) wordt gemeten hoeveel % de fractionele He-concentratie gedurende een maximale uitademing onder het eindniveau van de voorgaande gewone uitademingen zinkt; dit percentage wordt gedeeld door  $F_{He}$  bij begin van de inwas evenzo door het aantal liters extralucht dat meer dan gewoonlijk wordt uitgeademd; bij gezonden is  $He_{1,5} = 0$ , omdat dan de He-concentratie bij verdiepte uitademing niet verder daalt. Gedurende de He-inwas kunnen ook de functionele residuale capaciteit (FRC), het residuale volume (RV) en de totale longcapaciteit (TLC) bepaald worden.

Bruikbaar is ook de waarde  $M_1$ , die gedefinieerd wordt als de verhouding tussen de expiratoire ( $FEV_1/FEVC$ ) en de inspiratoire ( $FIV_1/FIVC$ ) waarden der procentuele eensecondecapaciteit. Bij de meting van de vier grootheden ( $FEV_1$  = geforceerde expiratoire capaciteit in 1 sec uitgeademd,  $FEVC$  = geforceerde expiratoire vitale capaciteit,  $FIV_1$  = geforceerde inspiratoire capaciteit in 1 sec ingeademd,  $FIVC$  = geforceerde inspiratoire vitale capaciteit) kunnen apparatieve verschillen optreden (tab.9), zodat  $FEV_1$  resp.  $FIV_1$  door  $FEVC$  resp.

FIVC gedeeld moeten worden.

Bij de indeling van de pathologische alveolaire plateauhellings in 4 groepen door Greve (1960, 21) werd de invloed van de curvehoogte op de helling buiten beschouwing gelaten. Kelsey, Oldham en Horvath (1962, 27) publiceren een curvenindeling in 4 groepen met als criterium de gehele vorm van de  $\text{FCO}_2$ -curve gedurende een zo snel en diep mogelijke uitademing; in hun curven komt evenwel de invloed van  $\text{FEV}_1$  tot uiting, daar de curve door verlaging van  $\text{FEV}_1$  (bij emphyseem) afgerond wordt; bovendien werd geen onderscheid gemaakt tussen de exponentiële en de alveolaire fase, die verschillende aspecten van een uitademing weergeven.

$R_{\text{He}}$  en  $R_{\text{CO}_2}$  nemen met de leeftijd toe en zijn bij mannen in het algemeen groter dan bij vrouwen (fig.63, 64, 65 en 66, tabel 10). De waarden van  $R_{\text{He}}$  en  $R_{\text{CO}_2}$  correleren significant ( $P < 0,01$ ) met verscheidene andere longfunctiewaarden (tab.10). De correlatie van  $R_{\text{CO}_2}$  met  $\text{FEV}_1$  is het beste (correlatiecoëfficiënt  $r = 0,64$ ); bij semilogarithmisch uitzetten van de gemiddelde  $R_{\text{CO}_2}$  blijkt een negatieve lineaire correlatie (fig.68).  $R_{\text{CO}_2}$  neemt bij vergroting van  $\text{RV}/\text{TLC}$  toe ( $r = 0,57$ ); er bestaat ook een correlatie tussen het percentage van de long die door emphyseem is aangetast (uit sectie) en  $\text{RV}/\text{TLC}$  ( $r = 0,75$ ) (44). Uit deze betrekkingen volgt, dat  $R_{\text{CO}_2}$  een belangrijk en specifiek criterium is voor diagnose en beoordeling van het verloop van een emphyseem. Alhoewel alle genoemde longfuncties gemiddeld een significante correlatie met elkaar tonen, is de individuele strooiing der waarden zo groot, dat een voorspelling van de ene longfunctiewaarde uit de andere bij de enkele patiënt nauwelijks mogelijk is.

De invloed van de inspiratoire  $\text{O}_2$ -concentratie gedurende de He-inwas op  $R_{\text{He}}$  werd bij 70 %  $\text{O}_2$  (fig.69) en 20 %  $\text{O}_2$  (fig.70) vergeleken, waarbij geen significant verschil gevonden werd.

## HOOFDSTUK V - DISCUSSIE

De gelijkmatigheid der longventilatie wordt veroorzaakt door syn-

chronisatie gedurende de inademing, wat indirect met  $R_{\min}$  gedurende de uitademing (als omgekeerde van de inademing) gemeten wordt.

Bij asthma, buitende aanvallen, vindt men vaak een kleine  $R_{\text{He}}$ , omdat de frontsnelheden uit de verschillende longdelen ongeveer even groot zijn; de kleinere uitademingsflow van de opgeblazen longdelen (b.v. B in fig.72) gaat namelijk door nauwere luchtwegen, zodat de lineaire snelheid gelijk is aan die in andere longdelen (flow/doorsnede = lineaire snelheid).

De helling van de curven ( $G_{\text{He}}$  en  $M_{\text{He}}$ ) is bij asthma verhoogd, omdat het relatieve aandeel van de slecht ventilerende gebieden met de hoogste  $F_{\text{He}}$  in de loop van de uitademing geleidelijk toeneemt (fig.33). Deze toename van  $F_{\text{He}}$  gedurende de uitademing verloopt vloeiend en vaak lineair.

Bij *emphyseem* ledigen zich de slecht ventilerende emphyseemgebieden zo langzaam, dat de goed ventilerende aangrenzende gebieden onder druk gezet worden en zich daardoor nog sneller ledigen dan normaal het geval is. De aankomst van de fronten wordt daarom over een grotere tijd uitgespreid, waardoor de exponentiële fase langer en daardoor  $R_{\text{He}}$  groter wordt en het alveolaire plateau niet meer horizontaal is. De ongelijkmatigheid van de aankomst der fronten wordt nog versterkt, indien de verslakte delen sterk perifeer gelegen zijn (b.v. respiratoire bronchiolen) en daardoor de tijdverschillen tussen gestoorde en ongestoorde gebieden meer uitgesproken worden door de lange weg.

De  $\text{CO}_2$ -curven zijn bij *asthma* niet sterker gestoord dan de He-curven, waarschijnlijk doordat de longperfusie nauwelijks benadeeld is (44,3).

Bij *emphyseem* is het eerste deel van de  $\text{CO}_2$ -curve lager dan bij asthma (fig.73), omdat hier de verhouding alveolaire ventilatie/perfusie ( $\dot{V}_A/\dot{Q}$ ) tengevolge van relatieve hypoperfusie groter wordt (17, 8, hun fig.3). Wanneer een emphyseempatiënt de adem inhoudt gedurende enkele seconden, verdwijnt deze beginadaling (fig.74), omdat intussen meer  $\text{CO}_2$  uit de bloedbaan in de alveolen is gediffundeerd. Deze hypoperfusie kan veroorzaakt worden door rekking (verlenging en vernauwing) en daarmee weerstandstoename van de capillairen. Deze kunnen ook di-

rect samengedrukt worden, voornamelijk gedurende een uitademing (fig.75). Verder kan een lokale hypoxie (37, 40) in de slecht ventilerende emphysemateuze longdelen vasoconstrictie met afname der perfusie bewerken (11, 24, 32).

De hypoperfusie van de luchtwegwanden kan hun voeding benadelen en daarmee door atrofie de wandverslapping bevorderen. Gedurende de uitademing worden de slappe wanddelen (bijvoorbeeld in de respiratoire bronchiolen bij centrilobulair emphyseem) in de luchtwegen gezogen, waardoor de bloedvoorziening verder benadeeld wordt, wat een vicieuze cirkel kan inleiden. Gelijktijdig vormt deze instulping van de wand een obstructie en leidt tot verhoging van de gasdruk in het gebied dat perifeer ervan gelegen is. Door deze drukverhoging wordt de perfusie en daardoor de voeding ook in de perifere longgebieden benadeeld, hetgeen ook daar tot atrofie kan voeren. Deze steeds voortschrijdende atrofie der luchtwegwanden betreft ook de weefsels in de naaste omgeving (waarbij alleen de grote bloedvaten overblijven) en bewerkt daardoor het ontstaan van grote holten (bijvoorbeeld bij centrilobulair emphyseem). Wanneer enkele grote luchtwegen slap zijn (bijvoorbeeld door ouderdom), dan kunnen ze gedurende de expiratie doordedruk van de omgevende longdelen, afgesloten worden. Perifeer van zo'n checkvalve (ventiel) treedt gasdrukverhoging met benadeling van perfusie en voeding op, hetgeen tot homogene atrofie voert (panlobulair emphyseem).

Voorals  $R_{CO_2}$  is een indicator voor de ongelijkmatige verdeling van de perfusie in de longen, waardoor er een onderscheid gemaakt kan worden tussen asthma en emphyseem. Bij asthma zijn de grote luchtwegen verstopt en de alveolen in gelijke mate met bijna dezelfde perfusie uitgerekt; indien er tijdelijk ongelijkmatige verdeling der perfusie optreedt, geschiedt dit tussen grote homogene longdelen, waardoor  $R_{CO_2}$  nauwelijks vergroot is. Bij irreversibel emphyseem (met of zonder asthma) zijn kleinere longdelen (51) gerekt of gedestruëerd, terwijl ertussen en ernaast normaal ventilerende alveolen aanwezig zijn. Deze alternerende groepen zijn fijn verdeeld, waardoor er een gevarieerde ongelijkmatige distributie is van de perfusie. De  $R_{CO_2}$  is vergroot en

neemt bij verdere ontwikkeling van de emphyseem ongeveer evenredig met de beschadiging toe.

Verder is een scheiding tussen beide groepen van emphyseem mogelijk, de centrilobulaire en de panlobulaire emphyseem. Aangezien de checkvalves en de overige slappe luchtwegwanden van de panlobulaire emphyseem meer centraal gelegen zijn, treedt in analogie tot de overwegingen bij asthma, in deze vorm van emphyseem geen vergroting van  $R_{\min}$  op. Zo'n vergroting vindt men vooral bij centrilobulair emphyseem, omdat de hier optredende fijn verdeelde ongelijkmatigheid van de perfusie voor de vergroting van  $R_{\text{CO}_2}$  essentieel is. Hieruit volgt, dat een vergroting van  $R_{\text{CO}_2}$  een diagnostisch criterium voor uitsluitend centrilobulaire emphyseem is, dat veel vaker dan panlobulair emphyseem voorkomt. Aangezien  $M_1$  bij beide soorten van emphyseem veranderd kan zijn, duidt het voorkomen van een pathologische  $M_1$  bij een kleine  $R_{\text{CO}_2}$  op de aanwezigheid van een uitsluitend panlobulair emphyseem.

De gecombineerde bepaling van  $R_{\text{He}}$ ,  $R_{\text{CO}_2}$  en  $M_1$  maakt het daardoor mogelijk om meer specifieke klinische diagnoses te stellen.

## ZUSAMMENFASSUNG

### I. KAPITEL: EINLEITUNG

Die ungleichmässige Verteilung von Ventilation, Perfusion und Diffusion sowie ihrer gegenseitigen Verhältnisse in der Lunge ist bei vielen Lungen- und Kreislaufkrankheiten von grosser Bedeutung. Eine Möglichkeit zur Beurteilung dieser Verteilungen besteht in der fortlaufenden Registrierung der fraktionellen Konzentration von Gasen wie He, CO<sub>2</sub> und O<sub>2</sub> während Ausatmung. Eine solche Ausatemungskurve besteht aus mehreren Phasen (Fig.4): Zuerst erfolgt eine Fortsetzung des Einatemungsteiles infolge Ausatmung von unveränderter Einatemungsluft aus dem Totraum der Luftwege, dann kommt eine steil ansteigende Uebergangsphase, die über eine exponentielle Phase in die flachere alveolare Phase übergeht; in pathologischen Fällen kann praktisch die ganze Kurve exponentiell sein.

### II. KAPITEL: THEORIE

Auf Grund eines einfachen Lungenmodelles mit einem Ballon und einem Rohr mit manchmal lokaler Erweiterung (Fig.7) kann man für den exponentiellen Teil der Ausatemungskurve eine exponentielle Funktion ableiten (Fig.8 und 9, Gleichungen (2.3), (2.5), (2.7) und (2.8)), ausgehend von der Annahme, dass die fraktionelle Konzentration eines ausgeatmeten Gases sich zeitlich proportional mit dem Konzentrationsunterschied zwischen Ballon und Rohr ändert (Gleichungen (2.1), (2.2) und (2.3)); die Proportionalitätskonstante oder Ratenkonstante ist gleich dem Quotienten aus Gasströmung und lokal vergrössertem Luftwegvolumen und stellt den reziproken Wert der Zeitkonstanten (T) dar. Es wird gezeigt, dass die Zeitkonstante als minimaler Krümmungsradius ( $R_{\min}$ ) der exponentiellen Phase ausgedrückt werden kann (Fig.5). Bei konstanter Gasströmung sind T und  $R_{\min}$  dann ein Mass



für das in pathologischen Fällen örtlich vergrösserte Rohrvolumen (Fig.11). Dieser  $R_{\min}$  wird als diagnostisches Kriterium zur Beurteilung gewisser Lungenkrankheiten vorgeschlagen.

Um in komplizierteren Fällen als bei diesem einfachen Modell die fraktionellen Konzentrationskurven konstruieren und damit interpretieren zu können, ist eine Betrachtung über das Verhalten der Gaskonzentrationsfronten bei Einatmung und Ausatmung nötig. Die Fronten zwischen den mit Aussenluft gefüllten Luftwegen und der anders zusammengesetzten Alveolarluft im Augenblick des Ausatmungsbeginnes werden während des Transportes durch die Luftwege bis zum Mund in Abhängigkeit von den Strömungsarten verformt (Fig.12). Bei der laminaren Strömung (Fig.14) ist eine viel stärkere Verformung der Front zu erwarten als bei turbulenter (Fig.13) oder Uebergangsströmung (Fig.15). Trotz des paraboloiden Strömungsprofils wird aber auch bei laminarer Strömung von Gas in einem Rohr die Gaskonzentrationsfront unverformt verschoben wegen der schnellen seitlichen Diffusion der Gasmoleküle, auch wenn ein Teil des Gases sich in der dünnen Flüssigkeitsschicht an der Rohrwand löst. Ueberdies wird der paraboloiden Verformung der laminaren Strömungsfront entgegengewirkt durch die anatomische Struktur der Lunge (Fig.10 und 17), wobei die in den terminalen Elementen (Alveolen, Fig.18; Alveolarsäcke, Fig.19; Atria und Alveolargänge; randständige Alveolen, Fig.20) auftretenden negativen Anfangsfronten allmählich gerader werden. Weiterhin wirkt das Zusammenströmen von Luft aus kleinen Luftwegen in grössere im Sinne einer Verflachung der Front (Fig.21). Aus diesen Gründen kann angenommen werden, dass eine in den Alveolen beginnende Front während des Transportes durch die Luftwege abgeplattet bleibt, was in umgekehrter Richtung auch für die Einatmung gilt. Diese durch das Bronchialsystem strömenden Gasmolekülfäden werden durch Wirbel nach der Glottis vermischt. Deshalb ist die augenblickliche mittlere fraktionelle Gaskonzentration der Ausatemungsluft gleich der Summe der momentanen Produkte von Strömung mal Konzentration aus jedem einzelnen Lungenteil geteilt durch die momentane Gesamtströmung. Damit lassen sich die fraktionellen Gaskonzentrationskurven für verschiedene

Modellfälle konstruieren (Fig.24 bis 42). Je mehr die Fronten verformt werden, desto grösser wird die exponentielle Phase.

Bei der Analyse der Krümmung dieser exponentiellen Phase muss bedacht werden, dass die Front während des Transportes durch den Ansaugschlauch zum Messinstrument künstlich verformt werden kann, was auch für die Einatemungsfront gilt und sich in der Krümmung des steilen Ueberganges von der Alveolarphase zur Einatemungskonzentration äussert (Fig.22). Dieser Artefakt kann berücksichtigt werden, indem der inspiratorische minimale Krümmungsradius von jenem der exponentiellen Phase der Ausatemungskurve abgezogen wird, also  $R_{\min} = R_E - R_I$ .

Bei einem Lungenmodell von 2 Ballonen mit gleichen Toträumen, gleichen Volumina bei Beginn der Ausatmung, gleichzeitigem Beginn derselben, Atemvolumina dreimal so gross wie die Toträume, gleicher Strömung und gleicher fraktioneller Gaskonzentration ergibt sich infolgeder experimentell gefundenen gleichzeitigen Ankunft der Fronten im Mund eine Ausatemungsgaskonzentrationskurve mit  $R_{\min} = 0$  oder  $R_E = R_I$  (Fig.24). Bei einem trägen Gas (z.B. Helium) ist die alveolare Phase horizontal, wenn das Verhältnis der beiden Strömungen in jedem Augenblick konstant ist (Fig.25 und 26), was selbst bei ungleichen Gaskonzentrationen gilt. Bei ungleichem Beginn der Ausatmung (Fig.27 und 28) oder bei ungleichen Strömungen, aber gleichen Gaskonzentrationen (Fig.29 und 30), treten andere Kurven auf, die jedoch wiederum  $R_{\min} = 0$  und ein horizontales Plateau besitzen. Wenn hingegen die Gaskonzentrationen verschieden sind und gleichzeitig die Strömung der gut ventilierten Gebiete früher abnimmt oder aufhört (wie bei vielen Lungenabweichungen), tritt im alveolaren Plateau eine positive Neigung auf (Fig.31, 32 und 33). Wenn die Strömung der schlecht ventilierten Gebiete früher aufhört, kommt es zu einer negativen Neigung des alveolaren Plateaus (Fig.34).

In Analogie mit den Lungenlappen wird auch ein Lungenmodell mit 5 Ballonen beschrieben. Bei vollständiger Gleichheit der Bedingungen in allen 5 Ballonen kommen wieder Ausatemungskurven mit  $R_{\min} = 0$  und mit horizontalem Plateau zustande (wie bei Fig. 24, 25 und 26).

Wenn die Strömungen in den einzelnen Ballonen jedoch verschieden sind, kommen die Fronten zu ungleichen Zeiten an (Fig.35 und 36); wenn sehr viele Fronten zu verschiedenen Zeiten eintreffen, ergibt sich schliesslich eine abgerundete Kurve mit längerer exponentieller Phase und vergrössertem  $R_{\min}$ . Sind überdies die Gaskonzentrationen ungleich, zeigt die alveolare Phase eine positive Neigung, die vor allem bei tiefer und verlängerter Ausatmung deutlich sichtbar wird (Fig.38).

Das an sich treppenförmige Bild der zu verschiedenen Zeiten ankommenden Fronten in der Ausatemungskurve wird abgerundet durch Verdickung der Fronten während des Transportes infolge longitudinaler Diffusion und des Auftretens von Wirbeln (Fig.39 und 40).  $R_{\min}$  nimmt bei nicht gleichzeitiger Ankunft der Fronten umso mehr zu, je grösser die Zwischenpausen sind und je weniger einzelne Fronten vorhanden sind (Fig.41 und 42). Auf diese Weise können die Phasen der experimentellen fraktionellen Gaskonzentrationskurve während der Ausatmung (Fig.4) interpretiert werden (Fig.43). Es zeigt sich dann, dass die Uebergangsphase und die exponentielle Phase durch die Ankunft der Fronten bestimmt werden und so den Beitrag lokaler Gebiete in der Lunge widerspiegeln.  $R_{\min}$  ist also ein Mass für die Ungleichmässigkeit der Strömungsgeschwindigkeiten und damit des Zeitpunktes der Ankunft von Fronten gleicher oder verschiedener Gaskonzentrationen. Die Neigung des alveolaren Plateaus ist ein Mass für die Ungleichmässigkeit des Leerströmens der verschiedenen Alveolen.

Es gibt 4 hauptsächliche Ursachen für eine Vergrösserung von  $R_{\min}$  nämlich das Vorkommen von Luftwegerweiterungen, die Verspätung im Zeitpunkt der Ankunft gewisser Fronten, das Dickerwerden der Fronten und die Konzentrationszunahme später ankommender Fronten.

Aehnliche Erwägungen können auch für  $\text{CO}_2$  (und  $\text{O}_2$ ) angestellt werden, wobei hier neben der Ventilation auch die Perfusion eine Rolle spielt. Der Einfachheit halber wird für die minimalen Krümmungsradien von He und  $\text{CO}_2$  das Symbol "min" weggelassen, also  $R_{\text{He}}$  und  $R_{\text{CO}_2}$  geschrieben.

### III. KAPITEL: METHODE

Die liegende Versuchsperson atmet ruhig in einem geschlossenen Spirometersystem (Pulmotest Godart). Die He- und CO<sub>2</sub>-Konzentrationskurven werden mit einem Kataferometer von Godart gemessen und gleichzeitig mit der Strömung (Pneumotachograph) und dem Volumen (Integrator von Pneumotachograph) mit einem 3-kanaligen Hellige HE 4T-Schreiber registriert (z.B. Fig.25, 26, 56, 57, 74). Das Gas für das Kataferometer wird mit einer konstanten Geschwindigkeit von 6.3 ml/sec durch einen Schlauch abgesaugt. Die Einstellzeit des Kataferometers für 95 % Ausschlag beträgt weniger als 0.1 sec.

$R_{\min}$  wird mit undurchsichtigen (Fig.44) oder durchsichtigen (Fig.45 und 46) Schablonen gemessen. Eine Untersuchung der Ablesreproduzierbarkeit durch verschiedene Untersucher (Tab.3) ergab maximale Variationen von einigen Hundertstel Sekunden, weshalb  $R_{\min}$  auf Zehntel Sekunden abgerundet wird. Ferner wurden untersucht die physiologische Variabilität von Atemzug zu Atemzug (z.B.  $R_{\min} = 0.118$  mit einer Standardabweichung von 0.056 sec; siehe auch Tab.6, erste Kolonne) und die Variabilität von Tag zu Tag (Tab.4) sowie über ein ganzes Jahr (Tab.5). Die Variabilität des  $R_{\min}$ -Tests wurde auch mit derjenigen von andern Lungenfunktionswerten verglichen (Tab.6). Bei einer normalen Versuchsperson ist  $R_{\min}$  während drei Monaten z.B. 0.172 mit einer Standardabweichung von 0.078 sec, während dessen Wert in pathologischen Fällen etwa gleich variabel ist wie bei anderen Lungenfunktionsmessungen.

Die Gleichung (2.7),  $F = F_A(1 - e^{-t/T})$ , wurde geprüft durch Auftragung von  $\log(F - F_A)$  gegen die Zeit  $t$  ( $F_A$  und  $F$  sind die fraktionellen CO<sub>2</sub>-Konzentrationen in Alveolen und Mund). Gemäss der theoretischen Erwartung fand sich ein  $F_A$  mit einer Geraden im Gebiete der stärksten Krümmung der exponentiellen ( $F_A = 5.1\%$  CO<sub>2</sub> bei normaler Versuchsperson, 3.4% bei Asthma und 8.2% bei Emphysem; Fig.47, 48 und 49). Bei Messung von  $R_{\min}$  in mm bei verschiedenen Papiergeschwindigkeiten in mm/sec zeigte sich, dass  $R_{\min}$ /Papiergeschwindigkeit konstant ist (Fig.50 und Tab.7). Wie zu erwarten war, erwies sich  $R_{\min}$

in sec als annähernd unabhängig von der Registrierempfindlichkeit oder Amplitude (Fig.51). Um eventuell störende Abweichungen zu umgehen, wird empfohlen, die Kurven mit einer mittleren Höhe von 2,5 cm und einer Papiergeschwindigkeit von 1 cm/sec zu registrieren.

Experimentell wurde gefunden, dass bei verschiedenen Ausatemungsgeschwindigkeiten bei derselben Versuchsperson der Wert von  $R_{\min}$  kleiner wird, und zwar nicht linear, bei Vergrößerung der Strömung (Fig.52). Bei der Auftragung von  $R_{\min}$  gegen die Ausatemungsgeschwindigkeit ( $\dot{V}_E$ ) von gesunden Versuchspersonen liegen die Werte von wiederholten Bestimmungen infolge der physiologischen Variabilität in einem Streuungsband (Fig.54), sodass eine individuelle Voraussage des  $R_{\min}$  aus dem Atemzeitvolumen oder umgekehrt unmöglich ist. Von einer deutlichen pathologischen Abweichung kann deshalb nur die Rede sein, wenn eine Bestimmung von  $R_{\min}$  bei einem Patienten mit einem bestimmten Atemzeitvolumen ausserhalb dieses Bandes fällt.

#### IV. KAPITEL: RESULTATE

Aus Bestimmungen von  $R_{\min}$  bei Gesunden wird für die Trachea eine Frontdicke von höchstens 4 cm berechnet. Der Beweis dafür, dass die pathologische Neigung des alveolaren Plateaus durch Veränderung im Verhältnis zwischen den Strömungen aus den einzelnen Lungenteilen entsteht, wird an einem Patienten mit Verschluss einer Lungenarterie erbracht, indem mittels Bronchospirometrie die  $\text{CO}_2$ -Kurven aus den beiden Lungen getrennt aufgezeichnet werden. Die weniger durchblutete rechte Lunge hat ein niedriges  $\text{FCO}_2$  (Fig.55), die linke Lunge einen normalen Wert, beide mit positiver Neigung des Plateaus. Die kombinierte Ausatmung beider Lungen jedoch ergibt eine negative Neigung (Fig.56), weil während der Ausatmung die Strömung aus der rechten Lunge mit niedrigem  $\text{FCO}_2$  im Vergleich zur Linken Lunge allmählich grösser wird. Im Anschluss an He-Einwaschung hat die weniger gut ventilierte rechte Lunge nach dem ersten Atemzug mit Luft ein etwas höheres  $F_{\text{He}}$  als die linke Lunge; da während der Ausatmung der Strö-

mungsbeitrag aus der rechten Lunge allmählich zunimmt, entsteht hier eine positive Neigung (Fig.57).

$R_{He}$ ,  $R_{CO_2}$  sowie  $(R_{CO_2} - R_{He})$  als Mass für das Verhalten der Perfusion wurden mit den betreffenden Diagnosen verglichen (Fig.58, Tab.8) die klinisch gestellt wurden ohne Benützung des  $R_{min}$ . Hieraus ergab sich auch die Möglichkeit einer Differenzierung zwischen Asthma und Emphysem.  $R_{CO_2} > 0,45 \text{ sec}$ ,  $R_{He} > 0,35 \text{ sec}$  und  $(R_{CO_2} - R_{He}) > 0,45 \text{ sec}$  wurden nur bei Emphysempatienten gefunden; die genannten Kriterien sind bei 93 % bzw. 44 % bzw. 68 % der von uns untersuchten Emphysempatienten erfüllt, jedoch nie bei den Asthmapatienten ohne Emphysem. Wiederholte Bestimmung von  $R_{min}$  (besonders  $R_{CO_2}$ ) gestattet auch die Verfolgung der zeitlichen Entwicklung des Emphysems.

Andere Charakteristika der  $F_{He}$ - und  $F_{CO_2}$ -Kurven, die zur Stellung einer Diagnose nützlich sein können, sind die Neigung des Plateaus ( $G_{He}$  in Fig.60), die Neigung der Verbindungsgeraden zwischen Endpunkt des Plateaus und Punkt der stärksten Krümmung der exponentiellen Phase von He ( $M_{He}$  in Fig.61) und von  $CO_2$  ( $M_{CO_2}$ ). Diese Neigungen (in %) werden multipliziert mit der Registriergeschwindigkeit (in cm/sec) und geteilt durch die mittlere Höhe der Neigung (in cm), da sie von diesen Grössen abhängig sind (Fig.62). Bei der He-Kurve wurde noch ein Faktor  $He_{1,5}$  gefunden, der den Verlauf bei vertiefter und verlängerter Ausatmung zum Ausdruck bringt; 1.5 Minuten nach Beginn der He-Einwaschung (darum  $He_{1,5}$ ) wird gemessen, um wie viele % die fraktionelle He-Konzentration während einer maximalen Ausatmung unter das Endnivea der vorausgehenden gewöhnlichen Ausatmung sinkt; diese %-Zahl wird geteilt durch  $F_{He}$  bei Beginn der Einwaschung sowie durch die Anzahl Liter Mehrausatmung über eine gewöhnliche Ausatmung hinaus; bei Gesunden ist  $He_{1,5} = 0$ , weil dann die He-Konzentration bei vertiefter Ausatmung nicht weiter abfällt. Während der He-Einwaschung können auch die funktionelle Residualkapazität (FRC), das Residualvolumen (RV) und die totale Lungenkapazität (TLC) bestimmt werden.

Nützlich ist auch der Wert  $M_1$ , der definiert ist als Verhältnis zwischen den expiratorischen ( $FEV_1/FEVC$ ) und inspiratorischen ( $FIV_1/$

FIVC) Werten der prozentualen 1 Sekunden-Vitalkapazität. Bei der Messung der 4 Grössen ( $FEV_1$  = forcierte expiratorische Kapazität ausgearbeitet in 1 sec, FEVC = forcierte expiratorische Vitalkapazität,  $FIV_1$  = forcierte inspiratorische Kapazität in 1 sec eingeatmet, FIVC = forcierte inspiratorische Vitalkapazität) können apparative Unterschiede auftreten (Tab.9), weshalb  $FEV_1$  bzw.  $FIV_1$  durch FEVC bzw. FI geteilt werden müssen.

Bei der Einteilung der pathologischen alveolaren Plateauneigungen in 4 Gruppen durch Greve (1960, 21) wurde der Einfluss der Kurvenhöhe auf die Neigung ausser Acht gelassen. Kelsey, Oldham und Horvath (1962, 28) publizierten eine Kurveneinteilung in 4 Gruppen unter Berücksichtigung der gesamten Form der  $FCO_2$ -Kurve während einer möglichst schnellen und tiefen Ausatmung; in ihren Kurven macht sich jedoch der Einfluss von  $FEV_1$  geltend, da die Kurve durch Erniedrigung von  $FEV_1$  (bei Emphysem) abgerundet wird; überdies wurde nicht zwischen exponentieller und alveolarer Phase differenziert, die verschiedene Aspekte einer Ausatmung wiedergeben.

$R_{He}$  und  $R_{CO_2}$  nehmen mit dem Alter zu und sind bei Männern im Mittel grösser (Fig.63, 64, 65 und 66, Tab.10). Die Werte von  $R_{He}$  und  $R_{CO_2}$  korrelieren signifikant ( $P < 0.01$ ) mit mehreren andern Lungenfunktionsdaten (Tab.10). Die Korrelation von  $R_{CO_2}$  mit  $FEV_1$  ist am besten (Korrelationskoeffizient  $r = 0.64$ ); bei semilogarithmischer Auftragung des mittleren  $R_{CO_2}$  ergibt sich eine negative lineare Beziehung (Fig.68).  $R_{CO_2}$  nimmt bei Vergrösserung von RV/TLC zu ( $r = 0.57$ ); es besteht auch eine Korrelation zwischen prozentualem Anteil von Emphysem (aus Sektion) und RV/TLC ( $r = 0.75$ ) (47). Aus diesen Zusammenhängen folgt, dass  $R_{CO_2}$  ein wichtiges und spezifisches Kriterium für Diagnose und Beurteilung des Verlaufs eines Emphysems ist. Obwohl alle genannten Lungenfunktionswerte im Mittel eine signifikante Korrelation miteinander zeigen, ist die individuelle Streuung der Werte so gross, dass eine Voraussage bei einzelnen Patienten kaum möglich ist.

Der Einfluss der inspiratorischen  $O_2$ -Konzentration während der He-Einwaschung auf  $R_{He}$  wurde bei 70 %  $O_2$  (Fig.69) und 20 %  $O_2$  (Fig.70) verglichen, wobei kein signifikanter Unterschied gefunden wurde.

## V. KAPITEL: DISKUSSION

Die Gleichmässigkeit der Lungenventilation wird verursacht durch Synchronisation während der Einatmung, was indirekt mit  $R_{\min}$  während der Ausatmung (als Umkehr der Einatmung) gemessen wird.

Bei *Asthma* ausserhalb der Anfälle findet man oft ein kleines  $R_{\text{He}}$ , da die Frontgeschwindigkeiten aus den verschiedenen Lungenteilen ungefähr gleich gross sind; die geringere Strömung der aufgeblasenen Lungenteile (z.B. B in Fig.72) geht nämlich durch engere Luftwege, so dass die lineare Geschwindigkeit ähnlich sein kann wie in andern Lungenteilen (Strömung/Querschnitt = lineare Geschwindigkeit).

Die Neigung der Kurven ( $G_{\text{He}}$  und  $M_{\text{He}}$ ) ist bei *Asthma* erhöht, weil der relative Anteil der schlecht ventilierten Gebiete mit der höchsten  $F_{\text{He}}$  im Verlaufe der Ausatmung allmählich zunimmt (Fig.33). Diese Zunahme von  $F_{\text{He}}$  während der Ausatmung erfolgt fliegend und oft linear.

Bei *Emphysem* entleeren sich die schlecht ventilierten Emphysemgebiete so langsam, dass die gut ventilierten Gebiete in der Nachbarschaft unter Druck gesetzt werden und sich deshalb noch schneller entleeren als normalerweise. Die Ankunft der Fronten wird darum über eine grössere Zeitspanne ausgebreitet, wodurch die exponentielle Phase länger und  $R_{\text{He}}$  grösser wird und das alveolare Plateau nicht mehr horizontal ist. Die Ungleichmässigkeit der Ankunft der Fronten wird noch verstärkt, indem die erschlafften Teile sehr peripher gelegen sind (z.B. respiratorische Bronchiolen) und dadurch die Zeitunterschiede zwischen gestörten und ungestörten Gebieten infolge der langen Wege ausgeprägter werden.

Die  $\text{CO}_2$ -Kurven sind bei *Asthma* nicht stärker gestört als die  $\text{He}$ -Kurven, wahrscheinlich weil die Lungenperfusion kaum beeinträchtigt ist (44,3).

Bei *Emphysem* ist der erste Teil der  $\text{CO}_2$ -Kurve niedriger als bei *Asthma* (Fig.73), weil hier das Verhältnis alveolare Ventilation/Perfusion ( $\dot{V}_A/\dot{Q}$ ) infolge relativer Hypoperfusion grösser wird (17;8, dortige Fig.3). Wenn ein Emphysempatient den Atem einige Sekunden an-



hält, verschwindet diese initiale Senkung (Fig.74), weil inzwischen mehr  $\text{CO}_2$  aus der Blutbahn hineindiffundiert ist. Diese Hypoperfusion kann verursacht werden durch Dehnung (Verlängerung und Verengerung) und damit Widerstandszunahme der Kapillaren. Diese können auch direkt komprimiert werden, besonders während Ausatmung (Fig.75). Ferner kann eine lokale Hypoxie (37,40) in den schlecht ventilierten emphysematösen Lungenteilen Vasokonstriktion mit Abnahme der Perfusion bewirken (11, 24, 32).

Die Hypoperfusion der Luftwegwände kann deren Ernährung beeinträchtigen und damit durch Atrophie die Wanderschlaffung fördern. Während der Ausatmung werden die schlaffen Wandteile (z.B. in den respiratorischen Bronchiolen bei zentrilobulärem Emphysem) in die Luftwege gezogen, wodurch die Blutversorgung weiter beeinträchtigt wird, was einen Circulus vitiosus einleiten kann. Gleichzeitig bildet diese Einstülpung der Wand eine Obstruktion und führt zu Erhöhung des Gasdruckes peripher davon. Durch diese Druckerhöhung wird die Perfusion und dadurch die Ernährung auch in den peripheren Lungenteilen beeinträchtigt, was auch dort zu Atrophie führen kann. Diese stets fortschreitende Atrophie der Luftwegwände betrifft auch die Gewebe in der Nachbarschaft (wobei nur die grossen Blutgefässe übrigbleiben) und bewirkt dadurch die Entstehung von grossen Höhlen (z.B. beim zentrilobulären Emphysem). Wenn einzelne grosse Luftwege schlaff sind (z.B. im Alter), können sie während Ausatmung durch den Druck der umgebenden Lungenteile verschlossen werden. Peripher von einem solchen Einwegventil tritt Gasdruckerhöhung mit Beeinträchtigung von Perfusion und Ernährung ein, was zu homogener Atrophie führt (panlobuläres Emphysem).

Vor allem  $\text{R}_{\text{CO}_2}$  ist eine Indikator für ungleichmässige Verteilung der Perfusion in der Lunge, wobei zwischen Asthma und Emphysem unterschieden werden kann. Bei Asthma sind die grossen Luftwege verstopft und die Alveolen in gleichem Masse mit beinahe gleicher Perfusion gedehnt; zeitweise ungleichmässige Verteilung der Perfusion tritt zwischen grossen homogenen Lungenteilen auf, weshalb  $\text{R}_{\text{CO}_2}$  kaum vergrössert ist. Bei irreversiblen Emphysem (mit oder

ohne Asthma) sind kleinere Lungenteile (51) gedehnt oder zerstört, während sich daneben normal ventilierende Alveolen finden. Diese alternierenden Gruppen sind fein verteilt, sodass viele Muster von ungleichmässiger Verteilung der Perfusion auftreten.  $R_{CO_2}$  ist vergrössert und nimmt mit weiterer Entwicklung des Emphysems ungefähr proportional der Schädigung zu.

Ferner ist eine Scheidung zwischen den beiden Gruppen von Emphysem möglich, dem zentrilobulären und dem panlobulären Emphysem. Da die Einwegventile und die übrigen schlaffen Luftwegwände des panlobulären Emphysems mehr zentral gelegen sind, tritt in Analogie zu den Erwägungen beim Asthma in dieser Form von Emphysem keine Vergrösserung von  $R_{min}$  auf. Eine solche Vergrösserung findet sich vor allem beim zentrilobulären Emphysem, weil die hier auftretende fein verteilte Ungleichmässigkeit der Perfusion für eine Vergrösserung von  $R_{CO_2}$  wesentlich ist. Es folgt daraus, dass eine Vergrösserung von  $R_{CO_2}$  ein diagnostisches Kriterium allein für das zentrilobuläre Emphysem ist, das allerdings viel häufiger als das panlobuläre Emphysem vorkommt. Da  $M_1$  bei beiden Arten von Emphysem verändert sein kann, deutet das Vorkommen eines pathologischen  $M_1$  bei einem kleinen  $R_{CO_2}$  auf das Vorliegen eines ausschliesslich panlobulären Emphysem hin.

Die kombinierte Bestimmung von  $R_{He}$ ,  $R_{CO_2}$  und  $M_1$  gestattet somit die Stellung von spezifischeren klinischen Diagnosen.

## SUMMARY

### CHAPTER I: INTRODUCTION

Uneven distribution of ventilation, perfusion, diffusion, and their respective ratios in the lung is of great importance in many pulmonary and circulatory diseases. One approach for the evaluation of these distributions is the continuous recording of the fractional concentration of gases such as He,  $\text{CO}_2$  during expiration. Such an expiratory curve is composed of several phases (Fig.4): There is first a continuation of the inspiratory part due to expiration of unchanged inspiratory air from the dead space of the air ways, then follows a steeply rising transitional phase which passes over an exponential phase into the flatter alveolar phase; in pathological cases almost the whole curve may be exponential.

### CHAPTER II: THEORY

On the basis of a simple lung model including one balloon and one tube which may be locally enlarged (Fig.7), an exponential function may be derived for the exponential part of the expiratory curve (Fig.8 and 9, eq. (2.3), (2.5), (2.7) and (2.8)). This derivation is based on the assumption that the fractional concentration of an expired gas changes in time proportional to the concentration difference between balloon and tube (eq. (2.1), (2.2) and (2.3)); the proportionality constant or rate constant is equal to the quotient of gas flow and locally increased airway volume and is the reciprocal value of the time constant ( $T$ ). It is shown that this time constant may be expressed in terms of the minimum radius of curvature ( $R_{\min}$ ) of the exponential phase (Fig.5). With constant gas flow the values of  $T$  and  $R_{\min}$  are a measure of the tube volume locally enlarged in pathological cases (Fig.11). This  $R_{\min}$  is suggested as a diagnostic criterion for the evaluation of certain pulmonary diseases.

A discussion of the behaviour of the gas concentration fronts during inspiration and expiration is necessary in order to be able to interpret and reconstruct the fractional concentration curves for cases more complex than in this simple model. The fronts between the airways containing ambient air and the alveolar air showing a different composition are deformed during their transport through the airways to the mouth according to the existing flow patterns (Fig.12). This deformation is supposed to be more pronounced with laminar flow (Fig.14) than in the presence of turbulent flow (Fig.13) or transitional flow (Fig.15). In spite of the paraboloid flow profile with laminar flow, however, the gas concentration front may be expected to move undeformed due to the rapid radial diffusion of the gas molecules, even if part of the gas is dissolved in the thin fluid layer adjacent to the wall of the tube. Furthermore there are other factors counteracting the establishment of a paraboloid profile in laminar flow. These influences include the anatomic structure of the lung (Fig.10 and 17) where the negative fronts in the terminal elements (alveoli, Fig.18; alveolar sacs, Fig.19; atria and alveolar ducts; more central alveoli in ducts, Fig.20) are gradually becoming flatter, and the confluence of air from smaller into larger airways leading again to a flattening of the front (Fig.21). Therefore it may be concluded that a front starting from the alveoli will remain flat during its passage through the airways; this holds also for the reverse case of inspiration. The gas molecules in the bronchial pathways are mixed by eddies after the glottis. Therefore the instantaneous mean fractional gas concentration of the expiratory air equals the sum of the local products of flow times concentration from the individual parts of the lung divided by the total instantaneous gas flow. On the basis of these considerations the fractional gas concentration curves may be constructed for various models (Fig.24 to 42). The more the fronts are deformed the more extended will be the exponential phase.

It has to be realized in the analysis of the curvature of this exponential phase that the fronts will be artificially deformed during the transport through the sucking tube leading to the recording instrument. This also holds for the inspiratory fronts and leads to a finite curvature of

the steep transition from the alveolar phase to the inspiratory level (Fig.22). This artefact may be taken into account in the expiratory curves by subtracting the inspiratory minimum radius of curvature from that of the exponential phase of the expiratory curve, wherefrom

$$R_{\min} = R_E - R_I.$$

In a lung model of 2 balloons with equal dead spaces, equal volumes at the beginning of expiration, simultaneous start of expiration, tidal volumes three times dead space, equal flow and the same fractional gas concentration, the expiratory gas concentration curve will have  $R_{\min} = 0$  or  $R_E = R_I$  due to simultaneous arrival of the fronts in the mouth (Fig.24). In case of an inert gas (e.g. He) the alveolar phase is horizontal if the ratio of both flows is constant at any moment which even holds for unequal gas concentrations (Fig.25 and 26). If the moments of expiration (Fig.27 and 28) or the flows (Fig.29 and 30) are different (the gas flows being equal) the resulting concentration curves will be different but will still show  $R_{\min} = 0$  and a horizontal plateau. If, however, the gas concentrations are different and at the same time the flow from the well ventilated regions decreases or stops earlier (as occurs in many pulmonary diseases), the alveolar plateau will have a positive slope (Fig.31, 32 and 33). This slope will be negative if the flow from the poorly ventilated regions ceases earlier (Fig.34).

In analogy with the five lung lobes a further model with 5 balloons is described. In case of complete equality of the conditions in all five balloons the expiratory curves will again show  $R_{\min} = 0$  and a horizontal plateau (similar to Fig.24, 25 and 26). If, however, the flows from the five balloons are different the fronts will arrive at different times (Fig.35 and 36); increasing numbers of fronts arriving at different times will result in smoother curves showing a longer exponential phase and an increase in  $R_{\min}$ . If, furthermore, the gas concentrations are different the alveolar phase will show a positive slope which becomes particularly well discernible with deep and prolonged expiration (Fig.38).

The stepwise picture produced by the fronts arriving at different times is smoothened by the thickening of the fronts during the trans-

port due to longitudinal diffusion and influence of eddies (Fig.39 and 40). With unequal arrival of the fronts  $R_{\min}$  is the more increased the longer the intervals between the individual fronts (Fig.41 and 42). In this manner the phases of the experimental fractional gas concentration curve during expiration can be interpreted (Fig.43). The main conclusion is that the transitional phase and the exponential phase are determined by the arrival of the fronts and thus reflect the contribution of local regions in the lung. Therefore  $R_{\min}$  is a measure of the inequality of the flows and thus of the moments of arrival of fronts with equal or differing gas concentrations. The slope of the alveolar plateau is a measure of the unequal emptying of the alveoli.

There are four principal causes for an increased  $R_{\min}$ , i.e. the occurrence of widenings in the airways, the retardation in the arrival of certain fronts, the thickening of the fronts, and the increasing variation in the gas concentration of fronts arriving later.

Similar considerations are possible for  $\text{CO}_2$  (and  $\text{O}_2$ ) but here the perfusion is important as well as the ventilation. For simplicity, in the notation of the minimum radius of curvature for He and  $\text{CO}_2$  the subscript "min" is omitted so that we write  $R_{\text{He}}$  and  $R_{\text{CO}_2}$ , resp., the symbol  $R_{\min}$  meaning this notation in general without reference to any particular gas.

### CHAPTER III: METHODS

The supine subject breathes calmly in a closed spirometer system (Pulmotest Godart). The He and  $\text{CO}_2$  concentration curves are measured with a kataferometer of Godart and recorded on a three-channel Hellige HE 4T recorder, together with the flow (pneumotachograph) and the volume (integrator of pneumotachograph) (e.g. Fig.25, 26, 56, 57, 74). The gas for the kataferometer is sucked through a tube with a constant flow of 6.3 ml/sec. The response time of the kataferometer is less than 0.1 sec for 95 % deflection.

$R_{\min}$  is evaluated from the curves with not transparent (Fig.44) or

transparent (Fig.45 and 46) curved rulers. An examination of the reading reproducibility by different experimenters (Tab.3) showed maximal variations of some hundredths of sec so that the values of  $R_{\min}$  are presented in tenth of sec. Furthermore the variability from breath to breath (e.g.  $R_{\min} = 0.118$  sec with a standard deviation of 0.056 sec; see also Tab.6, first column) and the variability from day to day (Tab.4) as well as during a whole year (Tab.5) were investigated. The variability of the  $R_{\min}$  test was also compared with that of other lung function tests (Tab.6). In a normal subject  $R_{\min}$  was found to be e.g. 0.172 sec during three months with a standard deviation of 0.078 sec. The variability of  $R_{\min}$  is about equal to that of other lung function measurements in pathological cases.

Equation (2.7),  $F = F_A (1 - e^{-t/T})$ , was checked by plotting  $\log (F - F_A)$  against time  $t$  ( $F$  and  $F_A$  = fractional  $\text{CO}_2$  concentrations in mouth and alveoli, resp.). According to theoretical expectation there was an  $F_A$  with a straight line in the region of the maximal curvature of the exponential phase agreeing quite well with an experimentally realistic value ( $F_A = 5.1$  % in normal subject, 3.4 % in asthma, and 8.2 % in emphysema; Fig.47, 48 and 49). When measuring  $R_{\min}$  in mm with varying paper speeds in mm/sec, the ratio  $R_{\min}$ /paper speed was constant (Fig.50 and Tab.7). As expected  $R_{\min}$  was approximately independent of the recording sensitivity or amplitude (Fig.51). In order to rule out possibly disturbing deviations it is recommended to record the curves with a mean amplitude of 2.5 cm and a paper speed of 1 cm/sec.

It was found experimentally that the value of  $R_{\min}$  of a particular subject decreased (in non-linear fashion) with increase of expiratory flow (Fig.52). When plotting  $R_{\min}$  against the expiratory flow  $\dot{V}_E$  the values of repeated determinations in normal subjects are lying in a scatter band due to physiological variation (Fig.54); therefore an individual prediction of  $R_{\min}$  from the expiratory flow or vice versa is impossible. There is an indication of a pathological deviation only if the measured value of  $R_{\min}$  in a patient with a particular expiratory flow is clearly located outside of this band for the physiological variation.

## CHAPTER IV: RESULTS

From determinations of  $R_{\min}$  in healthy subjects a tracheal front thickness of not more than 4 cm was computed. It was proved that the pathological slope of the alveolar plateau is caused by a change of the ratio between the flows from individual lung regions by separate recording of  $\text{CO}_2$  curves from the two lungs in bronchspirometry in a patient with occlusion of one main branch of the pulmonary artery. The less perfused diseased right lung had a low  $F_{\text{CO}_2}$  (Fig.55), the unaffected left lung showed a normal value, both with a positive slope of the plateau. The combined recording from both lungs, however, gave a negative slope (Fig.56) because the expiratory flow from the right lung with low  $F_{\text{CO}_2}$  gradually increased in comparison with the left lung. After wash-in of He the less ventilated right lung has a somewhat higher  $F_{\text{He}}$  than the left lung after the first breath with air; the slope of the He curve is positive since the expiratory flow contribution from the right lung gradually increases (Fig.57).

$R_{\text{He}}$ ,  $R_{\text{CO}_2}$ , and  $(R_{\text{CO}_2} - R_{\text{He}})$  as a measure for the behavior of perfusion were compared with the respective diagnoses (Fig.58, Tab.8) as obtained clinically without using  $R_{\min}$ . It was possible to distinguish between emphysema and asthma.  $R_{\text{CO}_2} > 0.45$  sec,  $R_{\text{He}} > 0.35$  sec, and  $(R_{\text{CO}_2} - R_{\text{He}}) > 0.45$  sec were only found in emphysema patients; the criteria just mentioned are found in 93 % or 44 % or 68 % of the emphysema patients examined here, resp., but never in asthmatic patients without emphysema. Repeated determination of  $R_{\min}$  (particularly  $R_{\text{CO}_2}$ ) also makes possible the assessment of the course of emphysema.

There are other characteristics of the  $F_{\text{He}}$  and  $F_{\text{CO}_2}$  curves which may be used for diagnosis, e.g. the slope of the plateau ( $G_{\text{He}}$  in Fig.60), and the slope of the line connecting the end point of the plateau with the point of maximal curvature of the exponential phase for He ( $M_{\text{He}}$  in Fig. 60) and for  $\text{CO}_2$  ( $M_{\text{CO}_2}$ ). These slopes (in %) are multiplied by the paper speed (in cm/sec) and divided by the mean amplitude of the slope (in cm) since they depend on these magnitudes (Fig.61). In case of the He curve a further factor  $\text{He}_{1.5}$  was found which expresses its course with deep



and prolonged expiration; 1.5 min after the beginning of the wash-in of He (therefore  $He_{1.5}$ ) it is measured by how many % the fractional He concentration during a maximal expiration falls below the final level of the preceding normal expiration; this percentage is divided by the  $F_{He}$  at the beginning of the wash-in and by the number of liters of extra-expiration;  $He_{1.5}$  equals zero in healthy subjects since the He concentration does not fall further with deepened expiration. During the wash-in of He also the functional residual capacity (FRC), the residual volume (RV), and the total lung capacity (TLC) can be determined.

A further figure may be of value, i.e.  $M_1$  as defined by the ratio between expiratory ( $FEV_1/FEVC$ ) and inspiratory ( $FIV_1/FIVC$ ) value of the 1 sec vital capacity in %. In measuring the four magnitudes ( $FEV_1$  = forced expiratory capacity in 1 sec,  $FEVC$  = forced expiratory vital capacity,  $FIV_1$  = forced inspiratory vital capacity) there are possible differences caused by the equipment (Tab.9) which may be ruled out by forming the quotients  $FEV_1/FEVC$  and  $FIV_1/FIVC$ , resp.

It is shown that the influence of the amplitude of the curve on the slope has been neglected by Greve (1960, 21) in his subdivision of the slopes of pathological alveolar plateaux in four groups. Kelsey, Oldham, and Horvath (1962, 28) published a division of such curves into four groups by taking into account the shape of the whole  $FCO_2$  curve during a fast and deep expiration; the influence of  $FEV_1$  is, however, important in their curves since the curve is rounded off by a decrease of  $FEV_1$  (as occurs in emphysema); furthermore no difference was made between exponential and alveolar phase which reflect different aspects of an expiration.

$R_{He}$  and  $R_{CO_2}$  increase with age and are larger in men than in women (Fig. 63, 64, 65 and 66, Tab.10). Their values correlate significantly ( $P < 0.01$ ) with several other lung function tests (Tab.10). The correlation of  $R_{CO_2}$  with  $FEV_1$  is the best (correlation coefficient  $r = 0.64$ ); there is a negative linear relationship with semilogarithmic plotting of the mean values of  $R_{CO_2}$  (Fig.68)  $R_{CO_2}$  increases with  $RV/TLC$  ( $r = 0.57$ ). There is also a correlation between percentage emphysema (from section) and  $RV/TLC$  ( $r = 0.75$ ) (47). It follows from these relationships

that  $R_{CO_2}$  is an important and specific criterion for diagnosis and course of emphysema. Although all lung function values studied here showed a significant correlation in the averages, the individual scatter of the values is so considerable that no prediction is possible in individual patients.

A study of the influence of the inspiratory  $O_2$  concentration during wash-in of He by comparing 70 %  $O_2$  (Fig.69) with 20 %  $O_2$  (Fig.70) did not show any significant difference.

## CHAPTER V: DISCUSSION

The equality of pulmonary ventilation is caused by synchronization during inspiration and may be examined indirectly from  $R_{min}$  during expiration (as the reversal of inspiration).

In *asthma*, except during attacks, a small  $R_{He}$  is found because the front velocities from the different lung regions are approximately equal due to the fact that the smaller flow from the inflated lung regions (e.g. B in Fig.72) passes through narrowed airways so that the linear velocity is comparable to that from the other parts of the lung (flow/cross-section = linear velocity).

The slope of the curves ( $G_{He}$  and  $M_{He}$ ) is increased in asthma since the relative contribution from the poorly ventilated regions with high  $F_{He}$  gradually increases during expiration (Fig.33). This increase of  $F_{He}$  during expiration occurs continuously and often in linear fashion.

In *emphysema* the poorly ventilated affected parts empty so slowly and have so flaccid walls that the well ventilated regions in the neighbourhood are compressed and therefore empty faster than normally. The arrival of the fronts is thus extended over a longer time, the exponential phase becomes longer,  $R_{He}$  is increased, and the alveolar plateau is no longer horizontal. The inequality of the arrival of the fronts is further augmented by the fact that the affected parts (e.g. respiratory bronchioles) are located peripherally and thus make the time differences between disturbed and undisturbed regions even more pronounced due to the long pathways.

The  $\text{CO}_2$  curves are as little affected in *asthma* as the He curves, presumably because the pulmonary perfusion is not disturbed (41,3).

In *emphysema* the first portion of the  $\text{CO}_2$  curve is lower than in asthma (Fig.73) because the ratio alveolar ventilation/perfusion ( $\dot{V}_A/\dot{Q}$ ) is larger here due to relative hypoperfusion (17;8, their Fig.3). If an emphysematous patient holds his breath for a few seconds this initial decrease disappears (Fig.74) since there is enough time for diffusion of more  $\text{CO}_2$  from the blood. This hypoperfusion may be caused by stretching (lengthening and narrowing) and therefore increased resistance of the capillaries. The capillaries may also be compressed directly, particularly during expiration (Fig.75). Furthermore local hypoxia (37, 40) in the poorly ventilated emphysematous parts of the lung may elicit vasoconstriction with decrease of perfusion (11, 24, 32).

Hypoperfusion of the airway walls can impair their nutrition and thereby the walls may become flaccid by atrophy. The flaccid portions of the wall (e.g. in the respiratory bronchioles in centrilobular emphysema) may be sucked into the airways during expiration, thus further impairing their blood supply and initiating a vicious circle. This intrusion simultaneously forms an obstruction and leads to increase of gas pressure peripheral to this obstacle. This increase of pressure impairs perfusion and nutrition also in the peripheral portions of the lung resulting in atrophy. This progressive atrophy of the airway walls also involves the neighbouring tissues (leaving intact only the large blood vessels) and may lead to the formation of large cavities (e.g. in centrilobular emphysema). If certain large airways become flaccid (e.g. with increasing age) they may be closed during expiration by the pressure from the surrounding parts of the lung. There occurs an increase of pressure peripheral to these check valves resulting in impairment of perfusion and nutrition with homogeneous atrophy (panlobular emphysema).

$\text{RCO}_2$  in particular is an indicator for unequal distribution of perfusion in the lung, making possible a distinction between asthma and emphysema. In asthma the large airways are obstructed and the alveoli are almost equally distended resulting in a more or less uniform dis-

tribution of perfusion; temporary unequal distribution of perfusion occurs between large homogeneous parts of the lung with  $R_{CO_2}$  barely increased. In irreversible emphysema (with or without asthma), however, smaller portions of the lung are distended or destroyed (51), surrounded by normally ventilated alveoli. These alternating groups show a diffuse distribution resulting in many patterns of unequal distribution of perfusion. Therefore  $R_{CO_2}$  is increased and deteriorates almost proportionally to the further development of the disease.

Furthermore there is a possibility for distinguishing between the two groups of emphysema, the centrilobular and the panlobular type. Since the check valves and the flaccid parts of the airways are located more centrally in panlobular emphysema there is barely any increase of  $R_{min}$  here, in analogy with the considerations in asthma (see above). Such an increase occurs, however, in centrilobular emphysema since the diffusely distributed inequality of perfusion found in this case is essential for an increase of  $R_{CO_2}$ . It may be concluded that the increase of  $R_{CO_2}$  is a diagnostic criterion only for the centrilobular emphysema which is much more frequent than the panlobular type. Since  $M_1$  might be altered in both types of emphysema the occurrence of a pathological  $M_1$  in the presence of a small  $R_{CO_2}$  indicates the presence of a panlobular emphysema alone.

The combined determination of  $R_{He}$ ,  $R_{CO_2}$ , and  $M_1$  thus makes possible more specific clinical diagnoses.

## LITERATUUR

1. ARIS, R. (1956). On the dispersion of a solute in a fluid flowing through a tube. *Proc.Roy.Soc. (London)* A235: 67-77
2. ARIS, R. (1959). On the dispersion of a solute by diffusion, convection and exchange between phases. *Proc.Roy.Soc. (London)* A252: 538-550
3. BATES, D.V., and R.V.CHRISTIE (1964). Respiratory function in disease, Philadelphia W.B.Saunders Co.pp. 140, 155, 183, 224-227, 232.
4. BECKLAKE, M.R. (1952). A new index of the intrapulmonary mixture of inspired air. *Thorax* 7: 111-116
5. BERENGO, A., and A.CUTILLO (1961). Single breath analyses of carbon dioxide concentration records. *J.Appl.Physiol.* (16(3): 522-531.
6. BOREN, H.G. (1962). Alveolar fenestrae. Relationship to the pathology and pathogenesis of pulmonary emphysema. *Am.Rev.Resp. Dis.* 85: 328-344
7. BOUHUYS, A. (1956). Pneumotachografie. Thesis for the degree of Med. Dr., University of Amsterdam, Holland, Van Gorcum en Co N.V.Assen, Holland
8. BRISCOE, W.A., and A.COURNAND (1962). The degree of variation of blood perfusion and of ventilation within the emphysematous lung, and some related considerations. In: Ciba foundation symposium on pulmonary structure and function, edited by A.V.S. de Reuck and M.O'Connor, London, J. and A.Churchill LTD. Fig.3 and p.310
9. COMROE, J.H., Jr., R.E.FORSTER II, A.B.DUBOIS, W.A.BRISCOE, and E.CARLSEN (1962). *The Lung: clinical physiology and pulmonary function tests*. 2nd ed. Chicago, Year Book Medical Pu-

blishers. p.323

10. COMROE, J.H., Jr., and W.S. FOWLER (1951). Lung function studies. VI. Detection of uneven alveolar ventilation during a single breath of oxygen; a new test of pulmonary disease. *Am.J.Med.* 10: 408-413
11. Cournand, A. (1957). Pulmonary circulation. Its control in man, with some remarks on methodology. *Science* 125: 1231-1235
12. CRANK, J. (1957). The mathematics of diffusion. Clarendon Press, Oxford: p.62
13. CUMMING, G., J. CRANK, K. HORSFIELD and I. PARKER (1966). Gaseous diffusion in the airways of the human lung. *Resp. Physiol.* 1: 58-74
14. DARLING, R.C., A. Cournand and D.W. RICHARDS Jr. (1944). Studies on intrapulmonary mixture of gases. *J. Clin. Invest.* 23: 55-67
15. DEKKER, E. (1961). Transition between laminar and turbulent flow in human trachea. *J. Appl. Physiol.* 16(6): 1060-1064
16. DEKKER, E., E. van VOLLENHOVEN, and J. DURING (1961). De overgang van laminaire naar turbulente stromen in de trachea. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde.* 40: 1981-1987
17. DUBOIS, A.B., R.C. FOWLER, A. SOFFER, and W.O. FENN. (1952). Alveolar  $CO_2$  measured by expiration into the rapid infrared gas-analyser. *J. Appl. Physiol.* 4 (7): 527-535
18. FORSTER, R.E. (1964). Diffusion of gases. In: *Handbook of physiology. Section 3. Respiration. Vol. I*, edited by W.O. Fenn and H. Rahn. Washington D.C., American Physiological Society: 839-872
19. FOWLER, K.T. and J. READ (1961). Cardiac oscillations in expired gas tensions and regional pulmonary blood flow. *J. Appl. Physiol.* 16: 863-868
20. FOWLER, K.T. and J. READ. (1963). Cardiogenic oscillations as an index of pulmonary blood flow distribution. *J. Appl. Physiol.* 18 (2): 233-243
21. GREVE, L.H. (1960). Ongelijkmatige ventilatie. Unequal ventilation. Thesis for the degree of Med. Dr., University of Utrecht, Holland,

Kemink en Zoon N.V., Utrecht

22. GOLAY, M.J.E. (1958). In: Proceedings of the gaschromatography symposion, edited by D.H.Desty, Amsterdam: p.36
23. HEPPLESTON, A.G. (1953). The pathological anatomy of simple pneumokoniosis in coal workers. *J.Path.Bact.* 66: 235-246
24. HIMMELSTEIN, A., P.HARRIS, H.W.FRITTS Jr., and A.COURNAND (1958). Effect of severe unilateral hypoxia on the partition of pulmonary blood flow in man. *J.Thoracic Surg.* 36: 369-381
25. HORSFIELD, K., G.CUMMING, and P.HICKEN (1966). A morphologic study of airway disease using bronchial casts. *Am.Rev.Resp. Dis.* 93 (6): 900-906
26. HUGH-JONES, P., M.W.McGRATH, and J.B.WEST (1962). Bronchial gasflow. In: Ciba foundation symposium on pulmonary structure and function, edited by A.V.S. de Reuck and M.O'Connor, London, J.and A.Churchill LTD: 77-89, esp. fig.3
27. HYATT, R.E., and R.E.WILCOX (1961). The pressure-flow relationships of the intrathoracic airway in man. *J.Clin.Invest.* 42: 29-39
28. KELSEY, J.E., E.C.OLDHAM, and S.M.HORVATH (1962). Expiratory carbon-dioxide concentration curve. *Dis.Chest* 41 (5): 498-503
29. LABADIE, H. (1961). Certain patho-physiological differences between bronchial asthma and pulmonary emphysema. In: European academy of allergy, Proc.II, Leiden, Holland, H.E.Stenfert Kroese N.V.: 83-112
30. LANGER, G.A., L.BORNSTEIN, and A.P.FISCHMAN (1960). Cardiorespiratory oscillations in expired nitrogen and regional hypoventilation. *J.Appl.Physiol.* 15: 855-862
31. LEOPOLD, J.G., and J.GOUGH (1957). The centrilobular form of hypertropic emphysema and its relation to chronic bronchitis. *Thorax* 12: 219-235
32. LILJESTRAND, G. (1948). Regulation of pulmonary arterial blood pressure. *Arch.Int.Med.* 81: 162-172
33. MEERTEN, R.J.van (1962). De bestudering van de ongelijkmatige ventilatie met de diepe expiratie in de heliumcurve. *Nederlands*

34. MUYSERS, K., G.WORTH, and F.SIEHOFF (1964). Expiratorische Argon-, Kohlensäure- und Sauerstofdrukkurven. *Med.Thorac.* 21: 12-26
35. NEERGAARD, K., and K.WIRZ (1927). Die Messung der Strömungswiderstände in den Atemwegen des Menschen, insbesondere bei Asthma und Emphysem. *Z.klin.Med.* 105: 35-51
36. PAYNE, J.P., and D.W.HILL, eds. (1966). A symposium on oxygen measurements in blood and tissues and their significance. Churchill, London: pp. 20, 25
37. RAHN, H. (1949). A concept of mean alveolar air and the ventilation-bloodflow relationships during pulmonary gas exchange. *Am. J.Physiol.* 158: 21-30
38. RAHN, H. (1954). The sampling of alveolar gas. In: *Handbook of respiratory physiology*, edited by W.M.Boothby. USAF School of Aviation Medicine, Randolph AFB, Texas.: 29-37
39. RAUWERDA, P.E. (1946). Unequal ventilation of different parts of the lung and the determination of cardiac output. Thesis for the degree of Med.Dr., University of Groningen, Holland
40. RILEY, R.L., and A.COURNAND (1949). "Ideal" alveolar air and the analysis of ventilation-perfusion relationships in the lungs. *J. Appl.Physiol.* 1: 825-847
41. ROSS, B.B. (1957). Influence of bronchial tree structure on ventilation in the dogs lung as inferred from measurement of a plastic cast. *J.Appl.Physiol.* 10: p.1
42. RÜMKE, C.L., en C.van EEDEN (1961). *Statistiek voor medici. Stafelen en Zn.* Leiden: 100-101
43. SEVERINGHAUS, J.W., E.W.SWENSON, T.N.FINLEY, M.T.LATEGOLA, and J.WILLIAMS (1961). Unilateral hypoventilation produced in dogs by occluding one pulmonary artery. *J.Appl.Physiol.* 16: 53-60
44. SCHERRER, M. (1955). Das Studium der intrapulmonalen Gasmischung zur Beurteilung der ungleichmässigen Ventilation und Perfusion der Lungen. *Acta Davos* 14: 7-10
45. SNIDER, G.L., J.S.BRODY, and R.DOCTOR (1962). Subclinical pul-



- monary emphysema. *Am.Rev.Resp. Dis.* 85 (5): 666-683
46. STRAWBRIDGE, H.T.G. (1960). Chronic pulmonary emphysema (an experimental study). I. Historical review. *Am.J.Path.* 37: 161-174
  47. SWEET, H.C., J.P.WYATT, and P.W.KINSELLA (1960). Correlation of lung macrosections with pulmonary function in emphysema. *Am.J.Med.* 29: 277-281
  48. SWENSON, E.W., T.N.FINLEY, and S.V.GUZMAN (1961). Unilateral hypoventilation in man during temporary occlusion of one pulmonary artery. *J.Clin.Invest.* 40: 828-835
  49. TAMMELING, G.J. (1961). Standard values for lung volumes and ventilation capacity of sanatorium patients. Selected papers of the Royal Netherlands Tuberculosis Association. 1: 65-89
  50. TAYLOR, G. (1953). Dispersion of soluble matter in solvent flowing slowly through a tube. *Proc.Roy.Soc. (London)* A219: 186-203
  51. Terminology, definition and classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions (a report of the conclusion of a Ciba guest symposium at London) (1959). *Thorax* 14: 286-299
  52. VISSER, B.F. (1957). Clinical gas analysis based on thermal conductivity. Thesis for the degree of Ph.Dr.University of Utrecht, Holland, Kemink en Zoon, Utrecht
  53. WEIBEL, E.R. (1964). Morphometrics of the lung. In: *Handbook of physiology*. Section 3. Respiration. Vol.I, edited by W.O.Fenn, and H.Rahn. Washington D.C., American Physiological Society: 285-307
  54. WEIBEL, E.R. (1963). *Morphometry of the human lung*, New York, Academic Press
  55. WEST, J.B., and P.HUGH-JONES (1959a). Experimental verification of the single breath tests of ventilatory and ventilation-perfusion ratio inequality. *Cli.Sci.* 18: p.559
  56. WEST, J.B., and P.HUGH-JONES (1959b). Patterns of gas flow in the upper bronchial tree. *J.Appl.Physiol.* 14: 753-759
  57. WRIGHT, G.W., and J.KLEINERMAN (1963). A consideration of the etiology of emphysema in terms of contemporary knowledge (Amberson Lecture, 1963). *Am.Rev.Resp.Dis.* 88: 605-620

## SYMBOLLEN

—	= boven een symbool geeft de gemiddelde waarde
a	= arterieel bloed
A	= (subscript) alveolair gas
A	= (laatste letter) na isopr./voor isopr.; A komt van After/ before
B	= (laatste letter) voor isopr./na isopr.; B komt van Before/ after
c	= capillair bloed in de longen
CO <sub>2</sub>	= kooldioxidegas
D	= doderuimtegas
e	= 2.71828
E	= uitgeademd gas
f(a)	= functie van a
F <sub>gas</sub>	= fractionele gasconcentratie in een droog gasmengsel
F'	= eerste afgeleide van F = gedifferentieerde F
F''	= tweede afgeleide van F = gedifferentieerde F'
FEVC	= zo snel mogelijk uitgeademde vitale capaciteit
FEV <sub>1</sub>	= eensecondecapaciteit = zo snel mogelijk in een seconde uitgeademd volume
FEV <sub>1</sub> %	= FEV <sub>1</sub> /FEVC
FIVC	= zo snel mogelijk ingeademde vitale capaciteit

$FIV_1$	= zo snel mogelijk in een seconde ingeademd volume
FRC	= functionele residuale capaciteit = (overblijvende) inhoud van de longen na een uitademing tijdens rustig ademen
$G_{\text{gas}}$	= gradient van het alveolaire plateau van een gasexpiratie-curve = helling in %, gedeeld door de gemiddelde hoogte in cm) van het plateau en vermenigvuldigd met $v_{\text{rec}}$ (in cm per sec).
$He_{1.5}$	= $He_{1.5 \text{ min}}$ = % He tussen een maximaal diepe uitademing (1.5 minuten na begin van de He-inwas) en het niveau van enkele daaraan voorafgaande rustige ademteugen, gedeeld door % He bij het begin van de He-inwas, en gedeeld door het aantal liter gasmengsel dat meer dan bij een gewone expiratie wordt uitgeademd.
I	= ingeademd gas
isopr.	= isopropylnoradrenaline toediening
ln	= $e_{\log}$
log	= $10_{\log}$
$L_1$	= $FEV_1\%/FIV_1\%$ , beide in verhouding tot FEVC
$MV_{30}$	= MAMV = maximale ademminutenvolume, waarbij de patient elke seconde wordt aangemoedigd om in of uit te ademen.
$M_1$	= $FEV_1\%/FIV_1\%$ , in verhouding tot respectievelijk FEVC en FIVC.
$M_1 A$	= $M_1$ na isopr./ $M_1$ voor isopr.; A komt van After/before
$M_1 B$	= $M_1$ voor isopr./ $M_1$ na isopr.; B komt van Before/after
$M_{\text{gas}}$	= gradient van het rechte lijnstuk dat men kan trekken in een gasexpiratiecurve van het punt van de sterkste kromming

in de exponentiele fase naar het punt dat het einde van de expiratie aangeeft = helling in % gedeeld door de gemiddelde hoogte van het lijnstuk en vermenigvuldigd met  $v_{rec}$ .

$n$	= aantal waarnemingen
$O_2$	= zuurstofgas
pH	= waterstofexponent = tegengestelde van de logarithme van de waterstofionenconcentratie.
$\dot{Q}$	= bloedvolume per tijdseenheid, dat bijvoorbeeld door de longen stroomt
$R$	= kromtestraal
RB3	= respiratoire bronchiolen van de derde orde
$Re$	= getal van Reynolds
$R_E$	= $R_{E_{min}}$ (van de exponentiele fase)
$R_{gas}$	= $(R_E - R_I)$ van de $F_{gas}$ -curve, in sec.
$R_I$	= $R_{I_{min}}$ .
$R_{min}$	= minimum kromtestraal
RV	= residuaal volume = (overblijvende) inhoud van de longen na de diepst mogelijke uitademing
$S_{aO_2}$	= percentage zuurstofverzadiging van haemoglobine in arterieel bloed
SD	= standard deviation = standaard afwijking van de individuele waarnemingen
SE	= standard error = standaard afwijking van een gemiddelde
BTPS	= lichaamstemperatuur (37°C) en druk (1 atmosfeer) en verzadigd met waterdamp
$t$	= tijd

T	= tijdconstante; als bijschrift is het het ademhalingsgas van een rustige uitademing
TB	= terminale bronchiole
TLC	= totale longcapaciteit = vitale capaciteit vermeerderd met het residu
$v_{\text{rec}}$	= transportsnelheid van recorderpapier
V	= gasvolume
$\dot{V}$	= flow = gasvolume per tijdseenheid
W	= gedeelte van de luchtwegen met een snelle alzijdige menging

## FIGUREN

Figuurno.		blz.
1	Distributieschema van drie fundamentele processen in de long	8
2	Doorlopende optekening van de concentratie van helium gedurende achtereenvolgende ademteugen van een gezond persoon	10
3	Doorlopende optekening van zuurstof (boven)- en kool-dioxide (beneden)-curven van een gewoon ademhalend gezond persoon	12
4	Details van een concentratiecurve van een uitademingsgas	14
5	Kromtecirkel in punt F	14
6	CO <sub>2</sub> -concentratiecurven voor een normaal persoon (A) en voor een patiënt (B)	15
7	Eerste model van een long	18
8	Exponentiële functie $F(t)$ , met $dF/dt = (y - F)/T$ met een constante $y$	19
9	Exponentiële functie $F(t)$ , met $dF/dt = (y - F)/T$ met een lineair toenemende $y$	19
10	Normale anatomie van de luchtwegen	22
11	Schema van de microanatomie van centrilobulair emphyseem	23
12	Schema van stromingen in de luchtwegen van een long	24
13	Turbulente stroming	25
14	Laminaire stroming (in vloeistof)	25
15	Overgangsstroming	27

Figuurno.		blz.
16	Laminaire stroming in gas in een dunne buis	27
17	Algemene opbouw van de luchtwegen, indien deze als uitsluitend dichotome vertakkingen worden opgevat	28
18	Front tussen alveolaire lucht en buitenlucht bij het begin van een expiratie indien geen menging (voornamelijk door diffusie) zou optreden	29
19	Twee alveolaire zakken bestaande uit alveolen	30
20	Schema van het (gestippelde) kooldioxidegasfront, dat zich in uitademingsrichting beweegt	31
21	Verandering van de frontvorm door samenvloeiing van expiratiegas in een luchtwegvertakking	31
22	Frontvormverandering tijdens transport door aanzuigslang, met bijbehorende concentratiecurven	34
23	Schema van longmodel II op het ogenblik van de start van een uitademing	36
24	Stap II-1. (Fractionele concentratie en flow)	37
25	Doorlopende gelijktijdige optekening van $F_{He}$ , $V$ en $\dot{V}$ , van een normale long van een normaal persoon	38
26	Een andere gelijktijdige optekening van een normale long, met een flow die afwijkt van die van figuur 25	39
27	Stap II-2. $F_A = F_B$	40
28	Stap II-3. $F_A = F_B$	41
29	Stap II-4. $F_A = F_B$	42
30	Stap II-5. $F_A = F_B$	43
31	Stap II-6. Volgorde van gebeurtenissen in de long, waarbij de dode ruimte (zie fig.23) van A en die van B naast elkaar zijn getekend	44
32	Stap II-6. $F_A < F_B$	45
33	Stap II-7. $F_A < F_B$	46
34	Stap II-8. $F_A > F_B$	47
35	Stap III-1. $F_A = F_B = F_C = F_D = F_E$	49
36	Stap III-2. Flow van ieder longdeel afzonderlijk	50
		165

Figuurno.	blz.
37	Stap III-2. $F_A = F_B = F_C = F_D = F_E$ 51
38	Stap III-3. $F_A < F_B < F_C < F_D < F_E$ 53
39	Aankomst van scherpe fronten 55
40	Aankomst van geleidelijk dikker wordende fronten 55
41	Boven: Somcurven met gelijk begin en met gelijke alveolaire plateauhoogte Beneden: Concentratiecurven van de enkele fronten met gelijke topconcentraties 56
42	Idem als figuur 41, maar met afnemende en toene- mende topconcentraties 57
43	Opbouw van een uitademingsgasconcentratiecurve 59
44	Tekenmal 63
45	Transparant voor kromtestralen van 1 mm tot en met 12 mm 64
46	Transparant voor kromtestralen van 10 mm tot en met 40 mm 65
47	Kooldioxide-expiratiecurve en de tien keer vergrote exponentiële fase van deze curve, benevens bijbeho- rende $\log(F_A - F)$ grafieken van een normaal persoon 72
48	Kooldioxide-expiratiecurve en de tien keer vergrote exponentiële fase van deze curve, benevens bijbeho- rende $\log(F_A - F)$ grafieken van een patiënt met asthma 73
49	Kooldioxide-expiratiecurve en de tien keer vergrote exponentiële fase van deze curve, benevens bijbeho- rende $\log(F_A - F)$ grafieken van een patiënt met long- emphyseem 74
50	$R_E$ en $R_I$ (in sec) van een gezond proefpersoon (RVM), opgenomen met verschillende recordersnelheid (in mm/sec) 75
51	Minimumkromtestraal van exponentiële curven bij verschillende grootte van recordersnelheid en recor-



Figuurno.	blz.
dergevoeligheid	77
52 Het reciproke verband tussen uitademingssnelheid en $R_E$ , van dezelfde gezonde persoon (RVM)	79
53 Toename van $\dot{V}_R$ met groter wordende $\dot{V}$ in een gezonde persoon (RVM)	80
54 Gebieden van individuele variatie van de normale curve en van de pathologische curven, die het verband aangeven tussen reciproke kromtestraal en flow	81
55 Doorlopende optekening van $FCO_2$ en $V$ van een normale linkerlong (boven) en van een rechterlong (beneden) met arteria pulmonalis obstructie	84
56 Doorlopende gelijktijdige optekening van $FCO_2$ , $V$ en $\dot{V}$ van beide longen van fig.55 samen, met een negatieve helling van het $CO_2$ -plateau	85
57 Registratie van $F_{He}$ , $V$ en $\dot{V}$ van longen van fig.56, op dezelfde schaal, behoudens de $F_{He}$ die de schaal van fig.25 heeft	86
58 Correlatie van $R_{min}$ met diagnose	87
59 Correlatie van longfunctiewaarden met diagnose	89
60 Gasconcentratie-expiratiecurve met G- en M-helling	91
61 Toeneming van de helling door toenemende recorder-versterking	92
62 Correlatie van de longfunctiewaarden $L_1$ , $M_1$ en $M_1B$ met diagnose	97
63 Correlatie van $R_{He}$ met de leeftijd van 212 vrouwelijke patiënten	98
64 Correlatie van $R_{He}$ met de leeftijd van 535 mannelijke patiënten	99
65 Correlatie van $RCO_2$ met de leeftijd van vrouwelijke patiënten	100
66 Correlatie van $RCO_2$ met de leeftijd van mannelijke patiënten	101
	167

Figuurno.		blz.
67	Correlatie van $RCO_2$ met $FEV_1$ %	102
68	Correlatie van de gemiddelde log $RCO_2$ en $FEV_1$ %	103
69	Correlatie van $RCO_2$ met $R_{He}$ , indien de He-inwas met 70 % $O_2$ geschiedt	105
70	Correlatie van $RCO_2$ met $R_{He}$ , indien de He-inwas met 20 % $O_2$ geschiedt	106
71	Twee ongelijk grote longdelen met een kleine $R_{He}$	108
72	Twee ongelijk functionerende longdelen (asthma) met een kleine $R_{He}$	111
73	Verschil tussen een asthma- en een emphyseem-kooldioxidecurve	114
74	Een emphyseempatiënt houdt spontaan even de adem in. De eerstvolgende uitademing heeft een verminderde $RCO_2$	115
75	Schema van de mechanische invloed van een emphysemateus longdeel op de perfusie van een goed gezond longdeel	117
76	Vereenvoudigd schema van onderlinge beïnvloedingen van factoren bij het ontstaan en het toenemen van emphyseem	119

## TABELLEN

Tabelno.		blz.
1	Stap III-1. Tijdschema van gebeurtenissen in de long gedurende een expiratie	48
2	Stap III-2. Tijdschema van gebeurtenissen gedurende een expiratie	50
3	Gemiddelden en doorsnee-gemiddelden van $R_E$ in seconden, gemeten op verschillende data met verschillende hulpmiddelen door verschillende waarnemers, van 20 verschillende achter elkaar geregistreeerde kooldioxide-expiratiecurven van <i>een</i> persoon	66
4	Herhaalde bepalingen van $R_{CO_2}$ , met een tussenpoos van een uur, van een normaal persoon op twee verschillende dagen	68
5	Herhaalde $R_{CO_2}$ -bepalingen gedurende een jaar van een gezond proefpersoon	69
6	Herhaalde bepalingen van $R_{CO_2}$ en andere longfunctiewaarden in een gezond persoon en in vijf patiënten	70
7	$R_E$ en $R_I$ bij verschillende recordersnelheden, waarbij de gemiddelde $R_{CO_2}$ is berekend uit vijf ademteugen van een normaal persoon (RVM)	76
		169

Tabelno.		blz.
8	Longfunctiewaarden van normale personen, van asthmapatiënten zonder emphyseem en van emphyseempatiënten	88
9	Door apparatuur veroorzaakte verschillen tussen de inspiratoire en expiratoire waarden van de een-secondecapaciteit en van de vitale capaciteit	95
10	Correlaties van $R_{He}$ en $R_{CO_2}$ met leeftijd, geslacht, andere longfunctieparameters, en correlatie van enkele parameters onderling	104

## STELLINGEN

### 1

De parameter  $b$  in de functie  $y = a (1 - e^{-x/b})$  kan snel worden bepaald door middel van mallen met bekende kromtestraal, omdat de minimum kromtestraal gelijk is aan  $2.598 b$  (dit proefschrift). Hierbij is  $y$  een functie van  $x$ ;  $a$  is een onbenoemde constante;  $b$  is een constante die in dezelfde eenheden als  $x$  wordt uitgedrukt.

### 2

Het is waarschijnlijk dat centrilobulair emphyseem in een patient kan worden aangetoond met de grootte van de minimum kromtestraal van de kooldioxide-expiratiecurve (dit proefschrift).

### 3

De gangbare opvatting (1) dat de helling van een alveolair concentratieplateau van een edelgas wordt veroorzaakt door het ongelijk aankomen van de inhoud van diverse longcompartimenten, is onjuist.  
(1) Bouhuys, A. (1964). Distribution of inspired gas in the lungs. In: Handbook of physiology, section 3. Respiration. Vol.1, edited by W.O. Fenn and H.Rahn. Washington D.C., American Physiological Society: 715-733, in het bijzonder 719.

### 4

De veronderstelling, dat bij verlaagde inspiratoire zuurstofspanning, het bloed uitsluitend door deze verlaging (dus alleen door de veranderde diffusie-omstandigheden) een grotere tijd nodig heeft om een evenwichtstoestand te bereiken met de zuurstofspanning in de alveolen (2) is onjuist.  
(2) Comroe c.s. (1962). Diffusion. In: The Lung. Year Book Medical Publishers Inc. Chicago: fig.39, blz. 128, 129.

Uit het model van Bohr van het waterstofatoom stamt de onderstelling dat een solitair electron in grondtoestand geen electromagnetische straling uitzendt (3) (4), hetgeen daarom nog niet behoeft te gelden voor elk electron van de electronenmantel van een atoom van een ander element. Het gevolg van de electromagnetische inductie van de electronen zou kunnen zijn, dat de atoomkern ligt buiten de vlakken van de electronenbanen, die gezamenlijk bolschillen (of delen ervan) vormen.

(3) Beiser, A. (1963). The theory of the atom. In: Concepts of modern physics. McGraw-Hill Book Company Inc. New York: 96.

(4) Flügge, S. (1964). Das Bohrsche Modell und seine Ausgestaltung. In: Lehrbuch der theoretischen Physik. Band 4. Quantentheorie 1. Springer Verlag. Heidelberg: 6, 9 en 10.

Het is niet uitgesloten dat in een eiwitmolecule de aminozuurketens ook onderling met elkaar verbonden zijn met dwarsverbindingen, doordat het atoom, dat aan het N-atoom in de peptidband zit, gesubstitueerd is door een eindstandig C-atoom van een dicarboxylaminozuur (b.v. glutaminezuur), dat deel uitmaakt van een andere peptidketen of van een ander ketengedeelte. Aan deze banden zou men het racemisatieverschijnsel (5) (6) kunnen toeschrijven, dat in een basisch milieu optreedt door een vermoedelijke keto-enol-verschuiving. Met het aannemen van deze banden zou het verschijnsel verklaard kunnen worden, dat eiwitten na contact met basen onaantastbaar voor pepsine (met HCl) worden: de pepsine werkt dan specifiek in op deze dwarsverbindingen en wel op de ketovorm ervan, als eerste fase van de hydrolyse van het eiwit in de tractus digestivus. Ook het aminozuur proline zou dan in een lineaire dwarsverbinding kunnen voorkomen, en dan pas bij hydrolyse uit het eiwit gevormd worden tot de heterocyclische gedaante.

(5) Dakin, (1912-13) J. Biol. Chem. 13: 357

(6) Jordan Lloyd, D. (1926). In: Chemistry of proteins. J.A. Churchill. London. 62-67

De bedrijven die ongeoorloofde hoeveelheden chemicaliën in het afvalwater afvoeren, moeten worden opgespoord door gebruik te maken van moderne automatische meetapparaten, zoals gaschromatografen met vlamionisatie-detectie. Deze apparaten zouden op een schip gemoniteerd kunnen worden en op diverse tijden van de dag grote rivieren, zoals de Rijn, kunnen afvaren en controleren.

Iedere leerling moet zo vroeg mogelijk het periodieke systeem van elementen, voor zover het de hoofdreksen betreft, vlot kunnen weergeven, waarbij de symbolen der elementen en de bijbehorende volledige namen gekend moeten zijn.

De door Dietz genoemde natuurkundige verklaring (7) van de overdracht op telepatische (8) (9) (10) weg van gezichtsindrukken (beelden) van de ene persoon op de andere namelijk, dat deze zou berusten op overdracht door middel van een electromagnetische draaggolf, is vermoedelijk juist; gedeeltelijk juist is zijn vrees dat vele "zenders" elkaar zullen kunnen storen (11) en onjuist is zijn opvatting dat voor deze electromagnetische overdracht grote energieën nodig zijn (7). De laatste opvatting is begrijpelijk, omdat men in die tijd (1936) nog niet zoveel kon experimenteren met de z.g. zeer hoge frequenties (VHF: 30 - 300 MHz), die ook met lage energieën overdracht van berichten (b.v. televisiebeelden), ook op grote afstand, mogelijk maken, terwijl ik proefnemingen gedaan heb waaruit bleek dat een dergelijke telepatische draaggolf een frequentie kan hebben van 116 MHz (op twee wijzen berekend uit een reeks van 136 proeven).

(7) Dietz, Dr.P., Privaatdocent R.U.Leiden (1936). Telepathie en helderziendheid. Leopold's Uitg. Mij. Den Haag : 191.

(8) Meerlo, Prof.Dr. J.A.M., New York (1966). Sympathie en telepathie Tijdschrift voor parapsychologie (orgaan voor de studievereniging voor "psychical research") 34 (1 en 2) : 1 - 21.

- (9) Tenhaeff, Prof.Dr. W.H.C. Utrecht (1952). Telepathie. In: Inleiding tot de parapsychologie. Uitgeverij Erven J.Bijleveld, Utrecht: 26 - 35.
- (10) Tromp, Dr.S.W. (1952). Telepathie, helderziendheid en psychoscopie. In: Grondbeginselen der psychische physica. Uitgevers Mij Diligentia, Amsterdam: 155 - 159.
- (11) Dietz, blz. 192.

## 10

Het is onbevredigend te achten, dat de theoretische physica geen verklaring geeft voor de trage massa. Om hieraan tegemoet te komen zouden zich kunnen voorstellen, dat een lichaam met trage massa zou bestaan uit een (massa-) centrum waarin voortdurend spontaan materie-loze deeltjes ontstaan, die zich als edelgasachtige moleculen gedragen en die tesamen een veld vormen.





